

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-27006

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADP			
// C 0 7 H 15/203				

審査請求 未請求 請求項の数14 OL (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願平7-109858

(22) 出願日 平成7年(1995)5月9日

(31) 優先権主張番号 特願平6-96804

(32) 優先日 平6(1994)5月11日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 辻原 健二

埼玉県浦和市大字大牧1149番地133

(72) 発明者 本宮 光弥

埼玉県大宮市北袋町2丁目385番地田辺製

薬大宮寮

(72) 発明者 船見 宣之

東京都練馬区中村北4丁目23番5-4D号

東芳マンション

(74) 代理人 弁理士 箕浦 繁夫

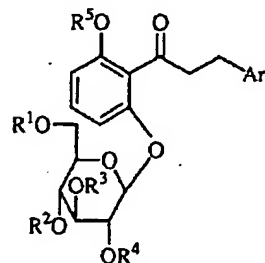
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血糖降下剤

(57) 【要約】

【構成】 一般式 [I]

【化1】



[I]

【効果】 本発明の血糖降下剤は、腎臓でのグルコース再吸収阻害に基づく尿糖増加作用及び血糖降下作用を示すため、糖尿病の予防・治療剤として有用である。

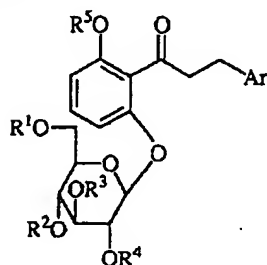
〔但し、Arはアリール基であり、R¹ は水素原子又はアシル基であり、R² は水素原子又はアシル基であるか、或いはR¹ とR² が互いに結合して置換基を有していてもよいメチレン基を形成し、R³ 及びR⁴ は同一又は異なって水素原子又はアシル基であり、OR⁵ は保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基を表す(但し、R¹、R²、R³ 及びR⁴ は同時に水素原子ではない)。〕で示されるジヒドロカルコン誘導体を有効成分とする血糖降下剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕

〔化1〕



〔I〕

〔但し、Arはアリール基であり、R¹は水素原子又はアシル基であり、R²は水素原子又はアシル基であるか、或いはR¹とR²が互いに結合して置換基を有していてもよいメチレン基を形成し、R³及びR⁴は同一又は異なって水素原子又はアシル基であり、OR⁵は保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基を表す（但し、R¹、R²、R³及びR⁴は同時に水素原子ではない）。〕で示されるジヒドロカルコン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる血糖降下剤。

【請求項2】 アリール基が炭化水素系アリール基であり、アシル基が脂肪族アシル基又は芳香族アシル基である請求項1記載の血糖降下剤。

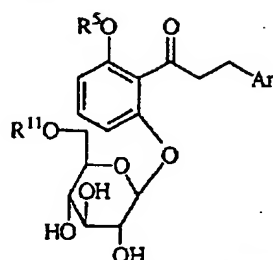
【請求項3】 炭化水素系アリール基が置換基を有していてもよいフェニル基であり、脂肪族アシル基が置換基を有していてもよい低級アルカノイル基又は置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基であり、芳香族アシル基がアリールカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基である請求項2記載の血糖降下剤。

【請求項4】 置換基を有していてもよいフェニル基が、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基又は低級アルコキシカルボニルオキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり、置換基を有していてもよい低級アルカノイル基が水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルカノイルアミノ基、フェノキシ基、フェニル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルカノイル基又はα-アミノ酸のカルボキシル基から水酸基を除いた基であり、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基が低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基がベンゾイル基、アリールオキシカルボニル基がフェノキシカルボニル基であり、置換基を有していてもよいメチレン基がフェニル基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシ基及びオキソ基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいメチレン基である請求項3記載の血糖降下剤。

2

【請求項5】 一般式〔I-a〕

〔化2〕

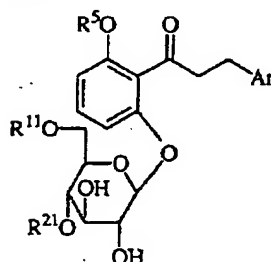


〔I-a〕

10 〔但し、Arはアリール基、R¹¹はアシル基を表わし、OR⁵は保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基を表す。〕で示されるジヒドロカルコン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる血糖降下剤。

【請求項6】 一般式〔I-b〕

〔化3〕



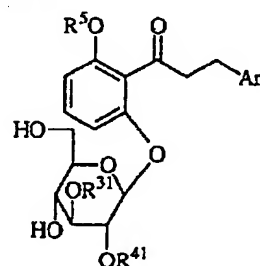
〔I-b〕

20

〔但し、Arはアリール基、R¹¹はアシル基を表わし、R²¹はアシル基を表わし、OR⁵は保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基を表す。〕で示されるジヒドロカルコン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる血糖降下剤。

30 【請求項7】 一般式〔I-c〕

〔化4〕



〔I-c〕

40 〔但し、Arはアリール基、R³¹及びR⁴¹は同一又は異なってアシル基を表わし、OR⁵は保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基を表す。〕で示されるジヒドロカルコン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる血糖降下剤。

【請求項8】 Arがハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基及び低級アルコキシカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基であり、OR⁵が保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基であり、R¹¹が水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ

50

低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルカノイルアミノ基、フェノキシ基、フェニル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基；フェノキシカルボニル基；又は α -アミノ酸のカルボキシル基から水酸基を除いた基である請求項5記載の血糖降下剤。

【請求項9】 Arがハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基及び低級アルコキシカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基であり、OR⁵が保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基であり、R³¹及びR⁴¹が同一又は異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルカノイルアミノ基、フェノキシ基、フェニル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基；フェノキシカルボニル基；又は α -アミノ酸のカルボキシル基から水酸基を除いた基である請求項6記載の血糖降下剤。

【請求項10】 Arがハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基及び低級アルコキシカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基であり、OR⁵は保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基であり、R³¹及びR⁴¹が同一又は異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルカノイルアミノ基、フェノキシ基、フェニル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基；フェノキシカルボニル基；又は α -アミノ酸のカルボキシル基から水酸基を除いた基である請求項7記載の血糖降下剤。

【請求項11】 Arがハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基及び低級アルコキシカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基であり、OR⁵は保護されていてもよい水酸基であり、R³¹及びR⁴¹が同一又は異なって低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及びアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基又はフェノキシカルボニル基である請求項10記載の血糖降下剤。

【請求項12】 Arが低級アルキル基又は低級アル

コキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり、OR⁵が水酸基または低級アルカノイル基で保護された水酸基、R³¹及びR⁴¹が低級アルカノイル基、低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、アミノ基置換低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェノキシカルボニル基である請求項11記載の血糖降下剤。

【請求項13】 Arが低級アルコキシ基置換フェニル基、R³¹及びR⁴¹が低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基である請求項12記載の血糖降下剤。

【請求項14】 糖尿病の予防・治療剤である請求項1~13記載の血糖降下剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血糖降下剤に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病の治療においては食事療法が必須であるが、これだけで十分なコントロールが得られないときは、必要に応じてインスリンまたは経口糖尿病薬が使用される。糖尿病薬としては、従来より、ピグアナイド系化合物及びスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながら、ピグアナイド系化合物には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア系化合物には重篤な低血糖という副作用があり、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の開発が望まれている。

【0003】近年、糖尿病の発症、並びに進展に高血糖自身が関与するというグルコース・トキシシティー・セオリー (Glucose toxicity theory) が提唱されている。すなわち、慢性的な高血糖がインスリン分泌とインスリン作用の両方に異常を引き起こし、これがさらに血糖を高め、糖尿病が進展するというものである〔ジアベトロジー (Diabetologia) 第28巻、第119頁 (1985年)〕。

【0004】この理論は、次のようにして検証されている。すなわち、糖尿病動物の血糖をインスリンを用いずに長期間正常に保つと糖尿病動物の病態が改善され、正常化することが確認された〔ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスチゲーション (J. Clin. Invest.) 第79巻、第1510頁 (1987年)、同第80巻、第1037頁 (1987年)、同第87巻、第561頁 (1991年) 等〕。これらの検証実験で、血糖を正常に保つ試薬としてフロリジンが皮下投与で用いられている。

【0005】フロリジンは、リンゴやナシ等のバラ科植物の樹皮や根皮に含まれる配糖体であり、すでに前世紀に発見され、種々研究されてきた。最近、腸管と腎臓の絨毛膜にのみ存在するNa⁺-グルコース共輸送体の阻害剤であることがわかり、この実験では、フロリジンは腎臓での糖の再吸収を阻害し、糖の排泄を促進して高血糖を是正したものと解釈される。

【0006】しかしながら、フロリジンを経口投与する

と、大部分はアグリコンであるフロレチンとグルコースに加水分解され、フロリジンとして吸収される割合は小さく、尿糖排泄作用は非常に弱い。また、アグリコンであるフロレチンは促進拡散型の糖輸送担体を強力に阻害することが知られており、例えば、フロレチンを静脈内投与すると脳内グルコース濃度が減少することが報告されている〔ストローク (Stroke)、第14巻、第388頁(1983年)〕ので、長期にわたりこれを使用すると、いろいろな組織に悪い影響が及ぶことが考えられる。そのためか、これまでフロリジンを糖尿病治療薬として用いようという試みはなされていない。又、 $2' - \beta - D - \text{グルコピラノシルオキシ} - 4, 6' - \text{ジヒドロキシジヒドロカルコン}$ は、腎臓での $\text{Na}^+ - \text{グルコース共輸送体}$ を阻害することも知られている〔例えば、ビオキミカ・エ・ビオフィジカ・アクタ (Biochim. Biophys. Acta)、第71巻、第688頁(1963年)〕。しかし、上記化合物が経口投与でも尿糖増加作用を有することについては何も記載されていない。

【0007】

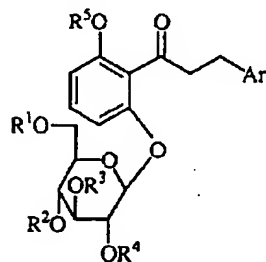
【発明が解決しようとする課題】本発明は、経口投与でも優れた尿糖増加作用を有し、かつそのアグリコンは促進拡散型の糖輸送担体の阻害作用が著しく弱いジヒドロカルコン誘導体を有効成分とする血糖降下剤を提供するものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式【I】

【0009】

【化5】



【I】

【0010】〔但し、Arはアリール基であり、 R^1 は水素原子又はアシル基であり、 R^2 は水素原子又はアシル基であるか、或いは R^1 と R^2 が互いに結合して置換基を有していてもよいメチレン基を形成し、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって水素原子又はアシル基であり、 O 、 R^5 は保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基を表す(但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は同時に水素原子ではない)。〕で示されるジヒドロカルコン誘導体及びその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする血糖降下剤に関する。

【0011】本発明の有効成分であるジヒドロカルコン誘導体【I】は、尿糖増加作用に基づく優れた血糖降下作用を奏する。例えば、本発明の有効成分【I】をラッ

トに投与した場合、24時間に尿中に排泄されたグルコース量はフロリジン投与した場合の約5~35倍であった。また、本発明の有効成分をグルコース負荷糖尿マウスに経口投与した場合、血糖値の上昇を顕著に抑制した。従って、本発明の血糖降下剤は糖尿病の治療・予防に有用である。本発明の有効成分【I】のこのような尿糖増加作用は腎臓でのグルコースの再吸収阻害によると考えられ、従来の血糖降下剤にない特徴を有する。

【0012】また、本発明の有効成分であるジヒドロカルコン誘導体は低毒性であり、医薬として高い安全性を示す。例えば、 $4 - \text{メトキシ} - 6' - \text{ヒドロキシ} - 2' - (2, 3 - \text{ジ} - \text{O} - \text{エトキシアセチル} - \beta - D - \text{グルコピラノシルオキシ})$ ジヒドロカルコンを $1000 \text{ mg} / \text{kg}$ の割合で、ラットに28日間連日経口投与し、観察しても死亡例は認められなかった。

【0013】更に本発明の有効成分の加水分解物であるアグリコンは、フロレチンと異なり、糖とりこみ阻害作用が著しく弱いという特徴も有する。例えば、ヒト赤血球と $D - (3 - ^3\text{H})$ グルコースを1分間インキュベートし、赤血球の放射能を測定して赤血球における糖とりこみを調べたところ、検体化合物非添加時を100とした場合、本発明の有効成分のアグリコンである $2', 4, 6' - \text{トリヒドロキシジヒドロカルコン}$ は92.7であり、 $2', 6' - \text{ジヒドロキシ} - 4 - \text{メトキシジヒドロカルコン}$ は91.0であり、一方、フロレチンは13.7であった。

【0014】従って、本発明の有効成分のアグリコンのヒト赤血球における糖とりこみ阻害作用はフロリジンのアグリコンであるフロレチンに比べて著しく小さく、本発明の有効成分が一部加水分解を受けたとしても糖の組織内濃度の減少は非常に起こりにくいと考えられる。

【0015】本発明の有効成分であるジヒドロカルコン誘導体【I】において、アリール基としては、炭化水素系アリール基があげられ、アシル基としては、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基があげられる。

【0016】上記の炭化水素系アリール基としては、置換基を有していてもよいフェニル基があげられる。また、脂肪族アシル基としては、置換基を有していてもよい低級アルカノイル基又は置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基があげられ、芳香族アシル基としては、アリールカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基があげられる。

【0017】さらに、置換基を有していてもよいフェニル基としては、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基又は低級アルコキシカルボニルオキシ基で置換されていてもよいフェニル基があげられ、置換基を有していてもよい低級アルカノイル基としては水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルカノイルアミノ基、フェノキシ基、フェニ

7

ル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルカノイル基があげられ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基としては低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基があげられる。又アリールカルボニル基としては、例えばベンゾイル基があげられ、アリールオキシカルボニル基としては、例えばフェノキシカルボニル基があげられる。

【0018】又、置換基を有していてもよい低級アルカノイル基が保護されたアミノ基で置換された低級アルカノイル基である場合、該アミノ基の保護基としてはアミノ基の保護基となりうるものであればよく、例えばアセチル基、プロピオニル基等の低級アルカノイル基又はベンジルオキシカルボニル基等のフェニル低級アルコキシカルボニル基等のアシル基があげられる。

【0019】又、置換基を有していてもよい低級アルカノイル基は、 α -アミノ酸のカルボキシル基から水酸基を除いた基であってもよく、例えば、イソロイシン、フェニルアラニン、バリン、アラニン、プロリン、ロイシン等の天然アミノ酸、その対掌体もしくはラセミ体のカルボキシル基1個から水酸基を除いた基が上げられる。

【0020】ジヒドロカルコン誘導体〔I〕において、 R^1 及び R^2 が互いに結合して置換基を有するメチレン基を形成する場合、該メチレン基上の置換基としては、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシ基及びオキソ基が好適にあげられ、とりわけフェニル基をあげることができる。また、該メチレン基はこれら置換基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい。

【0021】又、ジヒドロカルコン誘導体〔I〕において、 OR^5 で示された基が保護された水酸基の場合、該保護基としては、フェノール性水酸基の保護基となりうるものであればよく、例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、 t -ブトキシカルボニル基等のフェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基；又はベンゾイル基等のアシル基等があげられる。

【0022】本発明の有効成分であるジヒドロカルコン誘導体〔I〕の具体例としては、(1) Ar が置換基を有していてもよいフェニル基であり、 OR^5 が保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基であり、 R^1 及び R^2 が共に水素原子又は互いに結合して置換基を有するメチレン基を形成し、 R^3 及び R^4 が同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルカノイル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基である(但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は同時に水素原子ではない)化合物、或いは、(2) Ar

8

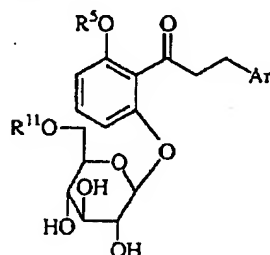
が置換基を有していてもよいフェニル基であり、 OR^5 が保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基であり、 R^1 が置換基を有していてもよい低級アルカノイル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基であり、 R^2 、 R^3 及び R^4 が同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルカノイル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基である化合物をあげることができる。

【0023】上記(1)～(2)で上げた化合物のフェニル基、メチレン基、低級アルカノイル基及び/又は低級アルコキシカルボニル基が置換基を有する場合、これらの基の置換基としては、前記で説明したものと同様の基を用いることができる。

【0024】本発明の有効成分〔I〕の他の具体例としては、(1)一般式〔I-a〕

【0025】

〔化6〕



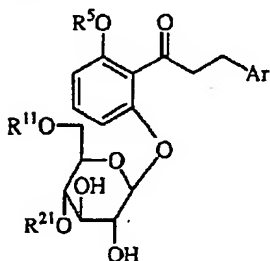
〔I-a〕

【0026】(但し、 R^{11} はアシル基を表わし、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物、

(2)一般式〔I-b〕

【0027】

〔化7〕



〔I-b〕

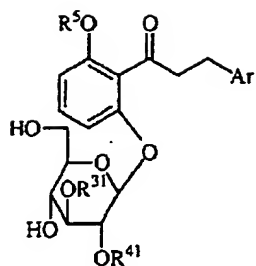
【0028】(但し、 R^{21} はアシル基を表わし、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物、

(3)一般式〔I-c〕

【0029】

〔化8〕

9

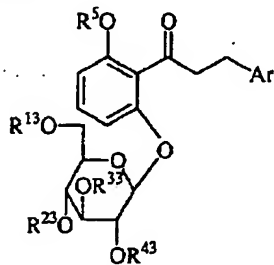


[I-c]

【0030】(但し、 R^{31} 及び R^{41} は同一又は異なってアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物、(4)一般式 [I-d]

【0031】

[化9]

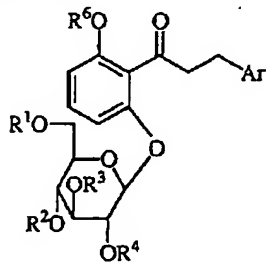


[I-d]

【0032】(但し、 R^{13} 、 R^{23} 、 R^{33} 及び R^{43} は同一又は異なってアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物、(5)一般式 [I-e]

【0033】

[化10]

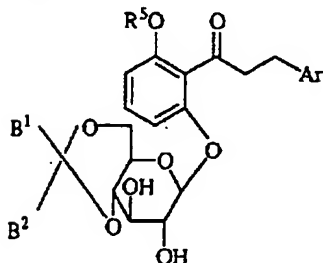


[I-e]

【0034】(但し、 $R^1 \sim R^4$ は前記と同一意味を有し、 R^6 はアシル基又は低級アルキル基を表す。)で示される化合物、或いは(6)一般式 [I-f]

【0035】

[化11]



[I-f]

【0036】(但し、 B^1 及び B^2 は同一又は異なって、水素原子、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基

10

又は低級アルコキシ基を表すか、或いは B^1 と B^2 が=Oで示される基を形成していることを表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物があげられる。

【0037】これら [I-a] ~ [I-d] において、 $R^{11} \sim R^{41}$ 、 $R^{13} \sim R^{43}$ で示されるアシル基としては、 $R^1 \sim R^4$ で示される基で説明したアシル基と同様なアシル基をあげることができる。

【0038】又、一般式 [I-e] で示される化合物において、 R^6 がアシル基である場合、該アシル基は化合物 [I] において OR^5 の保護基としてあげた基であってもよく、具体的には、例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；ベンジロキシカルボニル基、 t -ブトキシカルボニル基等のフェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基；又はベンゾイル基等のアシル基があげられる。

【0039】化合物 [I-a] のより具体的な例としては、Arがハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基及び低級アルコキシカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基であり、 OR^6 が保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基であり、 R^{11} が水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルカノイルアミノ基、フェノキシ基、フェニル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基；又はフェノキシカルボニル基である化合物があげられる。

【0040】化合物 [I-b] のより具体的な例としては、Arがハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基及び低級アルコキシカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基であり、 OR^5 が保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基であり、 R^{11} 及び R^{21} が同一又は異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルカノイルアミノ基、フェノキシ基、フェニル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基；又はフェノキシカルボニル基である化合物があげられる。

【0041】化合物 [I-c] のより具体的な例としては、Arがハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基及び低級アルコキシカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換され

ていてもよいフェニル基であり、 OR^5 が保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基であり、 R^{31} 及び R^{41} が同一又は異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルカノイルアミノ基、フェノキシ基、フェニル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基；又はフェノキシカルボニル基である化合物があげられる。

【0042】化合物【I-d】のより具体的な例としては、 Ar がハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基及び低級アルコキシカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基であり、 OR^5 が保護されていてもよい水酸基又は低級アルコキシ基であり、 R^{13} 、 R^{23} 、 R^{33} 及び R^{43} が同一又は異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルカノイルアミノ基、フェノキシ基、フェニル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基；又はフェノキシカルボニル基である化合物があげられる。

【0043】化合物【I-f】のより具体的な例としては、 B^1 がフェニル基であり、 B^2 が水素原子である化合物があげられる。

【0044】又、化合物【I-a】~【I-e】において、アシル基は α -アミノ酸のカルボキシル基から水酸基を除いた基であってもよく、例えば、イソロイシン、フェニルアラニン、バリン、アラニン、プロリン、ロイシン等の天然アミノ酸、その対掌体もしくはラセミ体のカルボキシル基から水酸基を除いた基が上げられる。

【0045】有効成分【I】において薬効的に好ましい化合物としては、 R^1 及び R^2 が同一または異なって、水素原子又はアシル基である化合物があげられ、なかでも一般式【I-a】、【I-b】又は【I-c】で示される化合物があげられる。

【0046】これら化合物のうち、優れた治療効果を奏する化合物としては、一般式【I-a】において、 Ar が低級アルコキシ置換フェニル基であり、 R^{11} がアミノ基もしくは低級アルコキシ基で置換された低級アルカノイル基又はベンゾイル基である化合物、一般式【I-b】において、 Ar がフェニル基であり、 R^{11} 及び R^{21} が低級アルコキシ置換低級アルカノイル基である化合物、又は一般式【I-c】において、 Ar がハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基及び低級アルコキシカルボニルオ

キシ基から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基であり、 OR^5 は保護されていてもよい水酸基であり、 R^{31} 及び R^{41} が同一又は異なって低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及びアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基又はフェノキシカルボニル基である化合物があげられる。

【0047】さらに優れた治療効果を奏する化合物としては、一般式【I-a】において Ar が低級アルコキシ置換フェニル基であり、 R^{11} がベンゾイル基である化合物、又は一般式【I-c】において、 Ar が低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり、 OR^5 が水酸基または低級アルカノイル基で保護された水酸基、 R^{31} 及び R^{41} が低級アルカノイル基、低級アルコキシ置換低級アルカノイル基、アミノ基置換低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェノキシカルボニル基である化合物があげられ、とりわけ一般式【I-c】において Ar が低級アルコキシ置換フェニル基、 R^{31} 及び R^{41} が低級アルコキシ置換低級アルカノイル基である化合物があげられる。

【0048】ジヒドロカルコン誘導体【I】は、遊離の形で又その薬理的に許容しうる塩の形で本発明の目的に用いることが出来る。

【0049】そのような塩としては、塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩等の有機酸塩等があげられる。

【0050】本発明の血糖降下剤は、経口的にも非経口的にも投与することができ、経口及び非経口投与に通常用いられる医薬担体を用いて、適当な製剤とすることができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等）、賦形剤（乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等）、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等）、崩壊剤（バレイショデンプン等）及び湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）等をあげることができる。また、これら医薬製剤は、経口投与する場合には、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、乳液の如き液体製剤であってもよい。一方、非経口投与する場合には、例えば注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて、注射剤や点滴剤とすることができる。

【0051】投与量は、投与方法、患者の年齢・体重・状態あるいは疾患の程度により異なるが、通常1日当たりの投与量は、経口投与の場合には、1~100mg/kg、とりわけ5~40mg/kg、非経口投与の場合には、0.1~50mg/kg、とりわけ0.5~10

13

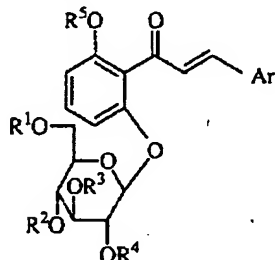
mg/kgとするのが好ましい。

【0052】本発明の有効成分であるジヒドロカルコン誘導体【I】は以下の様にして製造することが出来る。

【0053】(1)一般式【I】で示されるジヒドロカルコン誘導体は、一般式【VIII】

【0054】

【化12】



【VIII】

【0055】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるカルコン誘導体を還元することにより製造することができる。

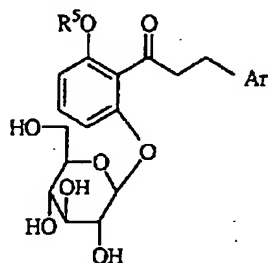
【0056】本還元反応は常法に従い、金属水素化物による還元、接触水素還元等により冷却下～加熱下(とりわけ10℃～30℃)で実施することができる。例えば、金属水素化物による還元では、溶媒中、金属水素化物(例えば、水素化テルルナトリウム(Sodium hydrogen telluride)等)を用いて、また、接触水素還元では、溶媒中、常圧水素気流下で触媒(例えばパラジウム-炭素等)を用いて接触還元して実施することができる。

【0057】溶媒は、反応に不活性な慣用の溶媒(例えばエタノール、酢酸等)を用いることができる。

【0058】(2)一般式【I-a】で示されるジヒドロカルコン誘導体は、一般式【II】

【0059】

【化13】



【II】

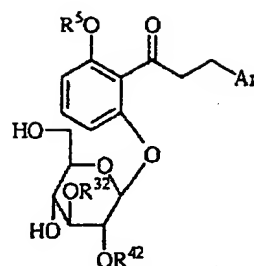
【0060】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物のグルコピラノシル基の6位水酸基をアシル化することにより製造することができる。

【0061】(3)一般式【I-b】で示されるジヒドロカルコン誘導体は、一般式【I-g】

【0062】

【化14】

14



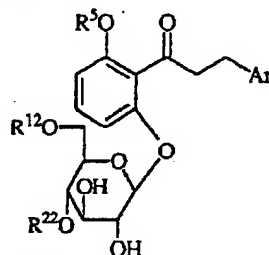
【I-g】

【0063】(但し、R³²及びR⁴²は水酸基の保護基を表わし、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物のグルコピラノシル基の4位及び6位水酸基をアシル化し、保護基を除去することにより製造することができる。

【0064】(4)一般式【I-c】で示されるジヒドロカルコン誘導体は、一般式【I-h】

【0065】

【化15】



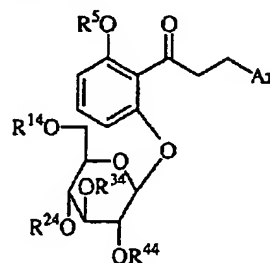
【I-h】

【0066】(但し、R¹²及びR²²は水酸基の保護基を表わし、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物のグルコピラノシル基の2位及び3位水酸基をアシル化し、保護基を除去することにより製造することができる。

【0067】(5)一般式【I-d】で示されるジヒドロカルコン誘導体は、一般式【I-i】

【0068】

【化16】



【I-i】

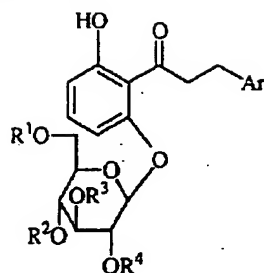
【0069】(但し、R¹⁴、R²⁴、R³⁴及びR⁴⁴は、少なくともそのうちの1つの基は水素原子であり、その他の基はアシル基であることを表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物のグルコピラノシル基の水酸基をアシル化することにより製造することができる。

【0070】(6)一般式【I-e】で示されるジヒドロカルコン誘導体は、一般式【I-j】

【0071】

15

【化17】



[I-j]

【0072】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物と一般式【IV】

【0073】

【化18】

R⁶-OH

【IV】

【0074】(但し、R⁶は低級アルキル基又はアシル基を表す。)で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

【0075】上記(3)及び(4)のアシル化反応において、化合物【I-g】及び【I-h】の水酸基の保護基としては、水酸基の保護基となりうるものであれば良く、例えばベンジルオキシカルボニル基等のアシル基、或いは、R¹²とR²²が互いに結合してベンジリデン基等を形成しているものがあげられ、更に、前記OR⁵で説明した保護基も使用することができる。

【0076】上記(2)～(5)のアシル化反応は、所望のアシル基に対応する有機酸(例えば、置換基を有していてもよい低級アルキルカルボン酸、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボン酸等)、その塩(例えば、ナトリウム塩、カルシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩)又はその反応性誘導体(例えば酸ハライド、酸無水物、活性エステル等)と原料化合物を反応させることにより、実施することができる。アシル基に対応する有機酸化合物又はその塩の反応は常法に従い、慣用の縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド等)の存在または非存在下に、また、酸化合物の反応性誘導体と原料化合物の反応は、脱酸剤(例えば、水酸化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属等の無機塩基又はトリ低級アルキルアミン、ピリジン等の有機塩基)の存在または非存在下に、それぞれ慣用の溶媒中(例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等)、冷却下～加熱下(とりわけ0℃～50℃)で適宜実施することができる。

【0077】上記反応では、原料化合物の水酸基のまわりの立体的な環境の相違或いは有機酸化合物、その塩又はその反応性誘導体の使用量を調節することにより、化合物【I I】から化合物【I-a】又は【I-d】を任意に製することができる。

【0078】なお、生成物において、R¹¹～R⁴¹又はR¹³～R⁴³が保護されたアミノ基を有するアシル基である

16

場合、或いはOR⁵が保護された水酸基である場合、これらの保護基は所望により除去してもよい。該保護基の除去はその種類に応じ、適宜実施することができる。

【0079】製法(6)においてR⁶がアシル基である化合物【I V】と化合物【I-j】の反応は製法(2)～(5)と同様に実施することが出来、化合物【I V】の反応性誘導体としては酸ハライド、酸無水物等をあげることができる。

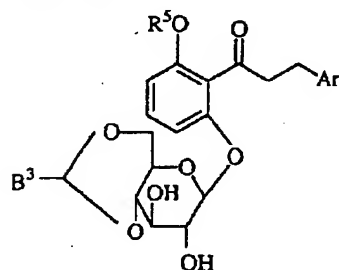
【0080】又、R⁶が低級アルキル基である化合物【I V】と化合物【I-j】の反応は常法に従い、溶媒中、脱酸剤の存在又は非存在下に実施することが出来、化合物【I V】の反応性誘導体としては低級アルキルハライド、又は低級アルキルp-トルエンスルホネート、低級アルキルメタンスルホネート等の低級アルキルスルホネートがあげられる。

【0081】また溶媒及び脱酸剤としては、製法(2)～(5)であげたものと同様なものをあげることができる。

【0082】(7)有効成分【I】のうち、一般式【I-f】又は一般式【I-k】

【0083】

【化19】

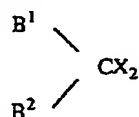


[I-k]

【0084】(但し、B³は水素原子、フェニル基、低級アルガノイルオキシ基又は低級アルコキシ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示されるジヒドロカルコン誘導体は一般式【I I I-a】で示される化合物と一般式【I I I-a】

【0085】

【化20】

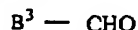


[III-a]

【0086】(但し、Xは反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又は一般式【I I I-b】

【0087】

【化21】



[III-b]

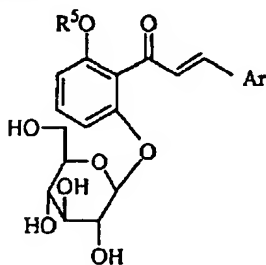
【0088】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0089】化合物【I I】と化合物【I I I-a】又は【I I I-b】との反応は、溶媒中（例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン等）、酸触媒（例えば塩化亜鉛等のルイス酸、塩酸、硫酸等の鉱酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸等）の存在下に、又は脱酸剤（例えば炭酸アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属等の無機塩基、又はトリ低級アルキルアミン、ピリジン等の有機塩基）の存在下に冷却下～加熱下（とりわけ10℃～40℃）で実施することができる。

【0090】一般式【I I】で示される原料化合物は、一般式【V】

【0091】

【化22】



【V】

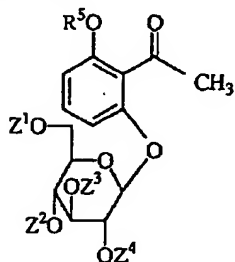
【0092】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるカルコン誘導体を還元し、所望により保護基を除去することにより製造することができる。

【0093】本還元反応は化合物【V I I I】の還元反応（1）と同様の方法により、実施することができる。

【0094】一般式【V】で示される原料化合物は、一般式【V I】

【0095】

【化23】



【VI】

【0096】（但し、OZ¹、OZ²、OZ³及びOZ⁴は保護されていてもよい水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示されるアセトフェノン誘導体と、一般式【V I I】

【0097】

【化24】

Ar — CHO

【VII】

【0098】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるアルデヒド化合物を縮合させた後、要すれば保護基を除去し、所望により、水酸基をアシル化するか、化合物【I I I-a】と反応させるか、或いは化合物【I I I-b】と反応させることにより製造する

ことができる。

【0099】原料化合物【V I】において、OZ¹～OZ⁴が保護された水酸基である場合保護された水酸基としては、低級アルカノイル基等慣用の保護基で保護された水酸基をあげることができる。該保護基の除去は加水分解等の常法に従って行うことができる。

【0100】アセトフェノン誘導体【V I】とアルデヒド化合物【V I I】との縮合反応は、常法により、例えば、溶媒中（メタノール、エタノール等の有機溶媒又はこれら有機溶媒と水との混合溶媒）、塩基（水酸化アルカリ金属等）の存在下に冷却下～加熱下（とりわけ10℃～30℃）で実施することができる。

【0101】本発明の出発原料化合物【V I】は、ジャーナル・オブ・メディシナル・アンド・ファーマシューティカル・ケミストリー（J. Med. Pharm. Chem.）第5巻、1054頁（1962年）に記載の方法に準じ製することができる。

【0102】一般式【I-g】で示される化合物は、例えば、一般式【I-f】においてB¹がフェニル基、B²が水素原子である化合物のグルコピラノシル基の2及び3位水酸基を保護したのち、グルコピラノシル基の4及び6位の水酸基の置換基を除去することにより製することができる。

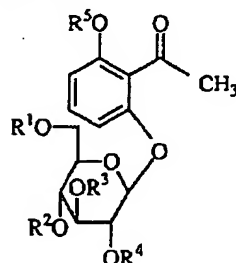
【0103】一般式【I-h】で示される化合物は、例えば、一般式【I-g】で示される化合物のグルコピラノシル基の4及び6位の水酸基を保護した後、グルコピラノシル基の2及び3位水酸基の保護基を除去することにより製することができる。

【0104】上記反応において、グルコピラノシル基の水酸基を保護する際、保護基としては、加水分解、還元、酸処理等の常法に従い容易に除去することができる基をいずれも用いることができる。

【0105】原料化合物【V I I I】は、(i)化合物【V】の水酸基の一部もしくは全部をアシル化するか、(i i)化合物【V】と化合物【I I I-a】もしくは【I I I-b】を反応させるか、(i i i)上記(i)及び(i i)の両反応を任意の順序で行うか、或いは(i v)一般式【I X】

【0106】

【化25】



【IX】

【0107】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるアセトフェノン化合物と化合物【V I

I) を縮合させ、必要により更に上記 (i) 又は (i) の反応に付すことにより製することができる。

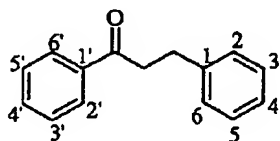
【0108】化合物〔IX〕は、ジャーナル・オブ・メ
ディシナル・アンド・ファーマシューティカル・ケミス
トリー（J. Med. Pharm. Chem.）第5
巻、1054頁（1962年）に記載の方法に準じて製
することができる。

【0109】本発明において、低級アルキル基、低級アルコキシ基としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基、メチレン基、エチレン基、プロピレン基等炭素数1~6のものをあげることができ、とりわけ炭素数1~4のものが好ましい。低級アルカノイル基としては例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、2-メチルプロピオニル基、バレリル基、ヒバロイル基等炭素数2~7のものをあげることができ、とりわけ炭素数2~5のものが好ましい。

【0110】また、本明細書中、ジヒドロカルコンとは 20
下記式

【0 1 1 1】

【化26】



* 【0 1 1 2】で示される構造を表す。

【0 1 1 3】

【作用】

実験例

(マウスにおける血糖降下作用)

(実験方法) 一夜絶食した6週齢の雄性d d Y系マウス(一群5匹)に検体懸濁液を経口投与(投与量: 100 mg/kg)し、その直後にグルコースを皮下投与(1 g/kg/5 ml 生理食塩水)した。検体懸濁液は検体を0.1% NIKKOL HCO-60(日本ケミカル(株)製)水溶液に懸濁することにより調製した。なお、対照群には検体懸濁液の代わりに0.1% NIKKOL水溶液を経口投与した。投与直前及び投与一定時間後に尾部血管より採血し、血糖値をグルコース・オキシターゼ法により測定した。

【0114】結果は第1表記載の通りである。

【0115】 (検体化合物)

4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2,3-ジ-
-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジ
ヒドロカルコン (製造例10記載の化合物)

4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2,3-ジ-
-O-エトキシアセチル-β-D-グルコピラノシルオ
キシ)ジヒドロカルコン(製造例15記載の化合物)

3-メチル-6'-ヒドロキシ-2'-(2,3-ジ-
O-エトキシアセチル-β-D-グルコピラノシルオキ
シ)ジヒドロカルコン (製造例42記載の化合物)

【0 1 1 6】

* 【表1】

第 1 表

投与群	血糖値 (mg / dl) *			
	時間 (h)			
	0 (投与前)	0.5	1.0	2.0
対照群	84 ± 6	168 ± 9	132 ± 7	82 ± 6
製造例 10	76 ± 4	139 ± 6	96 ± 9	68 ± 6
製造例 15	80 ± 4	127 ± 9	84 ± 4	66 ± 3
製造例 42	72 ± 3	126 ± 12	95 ± 11	67 ± 4

(*: 平均±標準誤差)

【0117】上記結果から、検体投与群では、検体非投与群に対し、有意に血糖値が低下していることがわかる。

【0118】（ラットにおける尿糖増加作用）

(実験方法) 雄性SD系ラット (6週齢、1群3~5 50.

匹)に検体投与液を8時間間隔で2回、5 ml / kg の割合で経口投与(投与量: 100 mg / kg)した。検体投与液は検体に Tween 80 (ナカライテスク(株)製、終濃度 0.5 % 水溶液)を添加後、精製水中に懸濁して調製した。一方、対照群には 0.5 % Tween

en 80水溶液を添加した精製水のみを投与した。初回投与後24時間、ラットを代謝ゲージに入れて尿を採取した。尿は尿量を測定した後、遠心分離により混雑物を除いてからグルコース・アナライザー（アベック社製）で尿糖濃度を測定した。尿量（ml）と尿糖濃度（mg/dl）から24時間に排泄された尿糖（mg）を算出*

*した。なお、対照群の24時間中の尿糖は0-6mgであった。

【0119】結果は第2表記載の通りである。

【0120】

【表2】

第2表

検体化合物 *	尿糖 (mg/24h) **	検体化合物	尿糖 (mg/24h)
製造例 9	352 ± 62	製造例 42	352 ± 88
製造例 10	421 ± 45	製造例 44	78 ± 45
製造例 13	167 ± 34	製造例 45	183 ± 60
製造例 15	416 ± 58	製造例 46	67 ± 19
製造例 18	218 ± 33	製造例 47	107 ± 17
製造例 19	144 ± 15	製造例 48	132 ± 18
製造例 22	115 ± 32	製造例 50	65 ± 21
製造例 23	255 ± 36	製造例 51	61 ± 14
製造例 24	91 ± 7	製造例 53	214 ± 44
製造例 25	195 ± 41	製造例 56	61 ± 31
製造例 26	271 ± 27	製造例 57	172 ± 62
製造例 28	194 ± 35	製造例 58	119 ± 18
製造例 33	265 ± 126	製造例 59	64 ± 3
製造例 34	251 ± 16	—	—
製造例 35	122 ± 49	—	—
製造例 40	289 ± 83	—	—
製造例 41	172 ± 22	フロリジン	11 ± 6

* 後記製造例で得た生成物を検体化合物として実験に供した

** 平均 ± 標準誤差

【0121】上記結果から明らかな通り、本発明の有効成分であるジヒドロカルコン誘導体〔I〕を投与した群は、フロリジン投与の群と比較して、約5~35倍尿糖が増加していることがわかる。

【0122】製造例1

4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-β-D-グルコピラノシルオキシジヒドロカルコン2.79gをジオキサニ-塩化メチレン混液（20-100ml）に加え、攪拌しながらベンズアルデヒドジメチルアセタール 40 1.47g, p-トルエンスルホン酸120mgを加え、室温で20時間攪拌反応する。反応液を水洗、乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム/メタノール）で精製することにより、4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-（4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ）ジヒドロカルコン2.65gを白色粉末として得る。

【0123】m. p. : 126~130℃

FABMS (m/z) : 545 [(M+Na)+]

NMR (d₆-DMSO) δ : 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.3~3.7 (5H, m), 3.72 (3H, s), 4.21 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.48 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.60 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.84 (2H, ddd, J = 2.0, 2.9, 8.8 Hz), 7.17 (2H, ddd, J = 2.0, 2.7, 8.3 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.40 (5H, m), 10.85 (1H, s)。

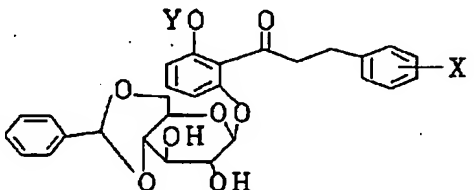
【0124】製造例2-8

製造例1と同様にして、対応する原料化合物から、第3表記載の化合物を得る。

【0125】

【表3】

第3表(その1)

	
製造例	物性値
2 X : H- Y : H-	m. p. : 135-136°C FABMS(m/z): 515[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.91(2H, t, J=7.4Hz), 3.23(2H, t, J=7.4Hz), 3.3-3.7(5H, m), 4.21(1H, dd, J=3.2, 8.5Hz), 5.17(1H, d, J=7.7Hz), 5.48(1H, d, J=5.2Hz), 5.59(1H, d, J=5.8Hz), 5.60(1H, s), 6.58(1H, d, J=8.2Hz), 6.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.1-7.3(5H, m), 7.25(1H, t, J=8.3Hz), 7.3-7.5(5H, m), 10.83(1H, s)
3 X : 4-OH- Y : H-	FABMS(m/z): 531[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.78(2H, t, J=7.3Hz), 3.16(2H, t, J=7.6Hz), 3.3-3.7(5H, m), 4.20(1H, d, J=4.9Hz), 5.16(1H, d, J=7.8Hz), 5.48(1H, d, J=4.9Hz), 5.58(1H, d, J=4.9Hz), 5.60(1H, s), 6.57(1H, d, J=7.8Hz), 6.67(2H, d, J=8.3Hz), 6.71(1H, d, J=8.3Hz), 7.04(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, t, J=8.3Hz), 7.36-7.49(5H, m), 9.12(1H, s), 10.87(1H, s)
4 X : 4-CH ₃ - Y : H-	FABMS(m/z): 529[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.26(3H, s), 2.86(2H, t, J=7.6Hz), 3.21(2H, t, J=7.3Hz), 3.3-3.7(5H, m), 4.21(1H, d, J=4.9Hz), 5.16(1H, d, J=7.8Hz), 5.48(1H, d, J=4.9Hz), 5.58(1H, d, J=5.9Hz), 5.60(1H, s), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.72(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(4H, m), 7.25(1H, t, J=8.3Hz), 7.36-7.49(5H, m), 10.86(1H, s)

【0126】

30 【表4】

第3表 (その2)

製造例	物性値
5 X : 3-CH ₂ - Y : H-	FABMS(m/z): 529[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.28(3H, s), 2.87(2H, t, J=7.4Hz), 3.22(2H, t, J=7.4Hz), 3.3-3.7(5H, m), 4.21(1H, dd, J=3.1, 8.3Hz), 5.17(1H, d, J=7.8Hz), 5.48(1H, d, J=5.2Hz), 5.58(1H, d, J=5.7Hz), 5.59(1H, s), 6.58(1H, d, J=8.2Hz), 6.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.0-7.1(3H, m), 7.17(1H, t, J=7.4Hz), 7.25(1H, t, J=8.3Hz), 7.3-7.5(5H, m), 10.83(1H, s)
6 X : 4-Cl- Y : H-	FABMS(m/z): 549/551[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.90(2H, t, J=7.3Hz), 3.23(2H, m), 3.30-3.72(5H, m), 4.21(1H, m), 5.16(1H, d, J=7.7Hz), 5.49(1H, d, J=5.3Hz), 5.60(1H, s), 5.61(1H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.21-7.48(10H, m), 10.82(1H, s)
7 X : 4-CH ₂ CH ₂ OCOO- Y : H-	FABMS(m/z): 603[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 2.92(2H, t, J=7.4Hz), 3.24(2H, t, J=7.3Hz), 3.28-3.73(5H, m), 4.21(1H, m), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 5.17(1H, d, J=7.9Hz), 5.47(1H, d, J=5.3Hz), 5.60(1H, s), 5.61(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=8.2Hz), 6.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.13(2H, ddd, J=2.0, 2.8, 8.5Hz), 7.25(1H, t, J=8.3Hz), 7.31(2H, ddd, J=1.9, 2.6, 8.7Hz), 7.35-7.48(5H, m), 10.83(1H, s)
8 X : 4-OCCH ₃ - Y : CH ₂ -	FABMS(m/z): 559[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.81(2H, t, J=8.3Hz), 2.9-3.8(7H, m), 3.715(3H, s), 3.721(3H, s), 4.19(1H, dd, J=3.4, 8.6Hz), 5.14(1H, d, J=7.7Hz), 5.45(1H, d, J=5.3Hz), 5.55(1H, d, J=4.9Hz), 5.58(1H, s), 6.76(1H, d, J=8.4Hz), 6.84(2H, ddd, J=2.0, 3.0, 8.6Hz), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.15(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.32(1H, t, J=8.4Hz), 7.4-7.5(5H, m)

【0127】製造例9

(1) 4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(4, 6-*O*-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン1.86gをピリジン40mlに溶解し、無水酢酸10mlを加え、室温で3時間反応後、減圧下濃縮し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した粉末をろ取、洗浄、乾燥することにより4-メトキシ-6'-アセトキシ-2'-(2, 3-ジ

【0128】m. p. : 175.5~176.5℃

FABMS (m/z) : 649 (MH⁺) .

【0129】(2) 上記の4-メトキシ-6'-アセトキシ-2'-(2, 3-ジ-*O*-アセチル-4, 6-*O*-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン1.00gを80%酢酸水溶液30ml

濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム/メタノール) で精製することにより、4-メトキシ-6'-アセトキシ-2'-(2, 3-ジ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン820mgを白色無定形粉末として得る。

【0130】

FABMS (m/z) : 583 [(M+Na)⁺]
NMR (d₆-DMSO) δ : 1.89 (3H, s),
2.00 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.7
7 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.4~3.
8 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.76 (1
H, t, J=5.9Hz), 4.88 (1H, dd, J
=7.8, 9.8Hz), 5.11 (1H, dd, J=
9.3, 9.8Hz), 5.50 (1H, d, J=7.
8Hz), 5.59 (1H, d, J=5.9Hz),
6.84 (2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.3
Hz), 6.88 (1H, d, J=8.3Hz), 7.

1.3 (2H, ddd, $J=2.0, 2.9, 8.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.44 (1H, t, $J=8.3$ Hz)。

【0131】製造例10

(1) 4-メトキシ-6'-アセトキシ-2'-(2,3-ジ-*O*-アセチル-4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン1.05g、炭酸水素ナトリウム272mgをメタノール-テトラヒドロフラン混液(30-100ml)に加え、室温で4時間、40℃で30分間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加え、攪拌後有機層を分取し、水洗、乾燥する。ろ過し、ろ液を濃縮後、残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した白色粉末をろ取、洗浄、乾燥することにより4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2,3-ジ-*O*-アセチル-4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン911mgを得る。

【0132】m. p. : 149~151℃

FABMS (m/z) : 607 (MH^+)。

【0133】(2) 上記の4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2,3-ジ-*O*-アセチル-4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン900mgを製造例9-(2)と同様に反応、処理することにより4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2,3-ジ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン640mgを白色粉末として得る。

【0134】m. p. : 136~138℃

FABMS (m/z) : 541 [$(M+Na)^+$]

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.93 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.76 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.4~3.8 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.73 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 4.85 (1H, dd, $J=7.8, 9.8$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J=8.8, 9.8$ Hz), 5.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.56 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.83 (2H, ddd, $J=2.0, 2.9, 8.8$ Hz), 7.13 (2H, ddd, $J=2.4, 2.9, 8.8$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 10.26 (1H, s)。

【0135】製造例11

(1) 4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシルオキ

シ)ジヒドロカルコン1.045gをピリジン20mlに溶解し、冷却攪拌下、*n*-ブチリルクロリド1.28gを滴下する。室温で2時間反応後、減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル、氷冷した希塩酸を加え、攪拌後有機層を分取し、水洗、乾燥後、ろ過、濃縮する。残渣にメタノール20ml、炭酸水素ナトリウム0.84gを加え、40℃で4時間攪拌する。濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加え、攪拌後有機層を分取する。乾燥後、ろ過、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル/*n*-ヘキサン)で精製することにより4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2,3-ジ-*O*-ブチリル-4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコンを白色粉末として得る。

【0136】

FABMS (m/z) : 662 (MH^+)。

【0137】(2) 上記の4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2,3-ジ-*O*-ブチリル-4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコンを80%酢酸水溶液50mlに加え、70℃で2時間加温し、製造例9-(2)と同様に処理することにより4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2,3-ジ-*O*-ブチリル- β -D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン0.54gを白色粉末として得る。

【0138】m. p. : 126~127℃

FABMS (m/z) : 597 [$(M+Na)^+$]

NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.79 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.3~1.6 (4H, m), 2.1~2.3 (4H, m), 2.7~2.9 (4H, m), 3.5~3.7 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.73 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.89 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 5.12 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 5.38 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.53 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.83 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 10.26 (1H, s)。

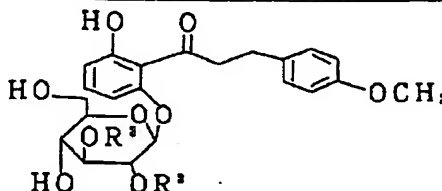
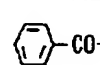
【0139】製造例12~51

製造例9, 10, 11と同様にして、対応する原料化合物から第4~10表記載の化合物を得る。

【0140】

【表5】

第4表(その1)

		
製造例	R ²	物性値
1 2	(CH ₃) ₂ CHCO-	FABMS(m/z):597[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ: 0.9-1.1(12H, m), 2.3-2.5(2H, m), 2.8-3.0(4H, m), 3.5-3.8(4H, m), 3.71(3H, s), 4.72(1H, t, J=8.0Hz), 4.89(1H, t, J=7.8Hz), 5.13(1H, t, J=8.8Hz), 5.42(1H, d, J=7.8Hz), 5.53(1H, d, J=5.9Hz), 6.56(1H, d, J=5.9Hz), 6.67(1H, d, J=8.3Hz), 6.83(2H, d, J=8.8Hz), 7.1-7.2(3H, m), 10.26(1H, s)
1 3		FABMS(m/z):665[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ: 2.5-3.0(4H, m), 3.60(1H, m), 3.70(3H, s), 3.78(3H, m), 4.80(1H, broad), 5.31(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 5.58(1H, m), 5.70(1H, d, J=7.8Hz), 5.72(1H, broad), 6.54(1H, d, J=8.3Hz), 6.74(1H, d, J=8.8Hz), 6.75(2H, d, J=8.8Hz), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.20(1H, t, J=8.3Hz), 7.40(4H, m), 7.58(2H, m), 7.77(2H, dd, J=1.5, 8.8Hz), 7.87(2H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 10.26(1H, s)
1 4	CH ₃ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z):601[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ: 2.76(2H, m), 2.93(2H, m), 3.26(3H, s), 3.29(3H, s), 3.4-3.8(4H, m), 3.71(3H, s), 3.92(2H, dd, J=8.8, 17.1Hz), 4.08(2H, dd, J=7.8, 16.6Hz), 4.75(1H, t, J=5.6Hz), 4.93(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 5.19(1H, t, J=9.8Hz), 5.43(1H, d, J=8.3Hz), 5.64(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 6.82(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.8Hz), 7.13(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.27(1H, s)

【0141】

【表6】

第4表 (その2)

製造例	R'	物性値
15	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$	<p>m. p. : 96-99°C FABMS(m/z): 629[(M + Na)⁺] NMR(d_6-DMSO) δ : 1. 07(3H, t, J=6.8Hz), 1.12(3H, t, J=6.8Hz), 2. 76(2H, m), 2.88(2H, m), 3.44(4H, m), 3.4-3.8(4H, m), 3.71(3H, s), 3.95(2H, dd, J=9.3, 16.6Hz), 4.10(2H, dd, J=8.1, 16.8Hz), 4.75(1H, t, J=5.4Hz), 4.91(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 5.18(1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 5.42(1H, d, J=7.8Hz), 5.63(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 6.82(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.3Hz), 7.13(2H, ddd, J=1.5, 2.9, 8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.27(1H, s)</p>
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CO}-$	<p>m. p. : 96-99°C FABMS(m/z): 657[(M + Na)⁺] NMR(d_6-DMSO) δ : 0.8-0.9(6H, m), 1.4-1.5(4H, m), 2.7-2.9(4H, m), 3.3-3.4(4H, m), 3.5-3.8(4H, m), 3.71(3H, s), 3.95(2H, dd, J=10.3, 16.6Hz), 4.10(2H, dd, J=8.3, 16.6Hz), 4.75(1H, t, J=5.9Hz), 4.92(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 5.17(1H, t, J=9.8Hz), 5.41(1H, d, J=7.8Hz), 5.63(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 6.82(2H, d, J=8.3Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.28(1H, s)</p>

[0142]

[表7]

第4表(その3)

製 造 例	物性値
17 $R^1:$ $(CH_2)_2CHOCH_2CO-$	FABMS(m/z): 657[(M + Na) ⁺] NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.0-1.1(12H, m), 2.7-2.9(4H, m), 3.4-3.8(6H, m), 3.71(3H, s), 3.93(2H, dd, J=11.2, 17.1Hz), 4.10(2H, dd, J=6.3, 16.9Hz), 4.75(1H, t, J=5.4Hz), 4.91(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 5.17(1H, t, J=8.8Hz), 5.40(1H, d, J=7.8Hz), 5.62(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=7.8Hz), 6.82(2H, d, J=8.8Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.28(1H, s)
18 $R^1:$ $(CH_2)_2CHCH_2OCH_2CO-$	FABMS(m/z): 685[(M + Na) ⁺] NMR(d_6 -DMSO) δ : 0.81(6H, d, J=6.8Hz), 0.87(6H, d, J=6.9Hz), 1.7-1.8(2H, m), 2.7-2.9(4H, m), 3.1-3.3(4H, m), 3.5-3.7(4H, m), 3.71(3H, s), 3.96(2H, dd, J=10.8, 16.9Hz), 4.11(2H, dd, J=7.3, 16.6Hz), 4.75(1H, t, J=5.9Hz), 4.92(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 5.17(1H, d, J=9.8Hz), 5.40(1H, d, J=7.8Hz), 5.63(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=7.8Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 6.82(2H, d, J=8.3Hz), 7.13(2H, d, J=8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.23(1H, s)
19 $R^1:$ $CH_2O(CH_2)_2OCH_2CO-$	m.p.: 104-105°C FABMS(m/z): 689[(M + Na) ⁺] NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.21(3H, s), 3.25(3H, s), 3.3-3.7(12H, m), 3.71(3H, s), 4.01(2H, dd, J=8.8, 17.1Hz), 4.15(2H, dd, J=7.3, 17.1Hz), 4.75(1H, t, J=5.9Hz), 4.91(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 5.17(1H, t, J=9.8Hz), 5.42(1H, d, J=8.3Hz), 5.64(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=7.8Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 6.82(2H, d, J=8.8Hz), 7.13(2H, d, J=8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.28(1H, s)

【0.143】

【表8】

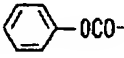
第4表(その4)

製造例	R ²	物性値
20	CH ₃ O(CH ₂) ₂ CO-	m.p. : 120.5-122°C FABMS(m/z): 629[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.43(2H, t, J=6.9Hz), 2.51(2H, t, J=6.6Hz), 2.76(2H, m), 2.93(2H, m), 3.12(3H, s), 3.21(3H, s), 3.4-3.56(6H, m), 3.63(1H, m), 3.70(1H, m), 3.71(3H, s), 4.72(1H, t, J=5.6Hz), 4.90(1H, dd, J=8.0, 9.9Hz), 5.14(1H, dd, J=9.3, 9.6Hz), 5.39(1H, d, J=8.0Hz), 5.53(1H, d, J=5.8Hz), 6.56(1H, d, J=8.0Hz), 6.67(1H, d, J=8.2Hz), 6.82(2H, ddd, J=2.1, 3.0, 8.7Hz), 7.13(2H, ddd, J=2.0, 2.8, 8.7Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.38(1H, s)
21	CH ₃ OCH(CH ₃)CO-	FABMS(m/z): 629[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.1-1.3(6H, m), 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.15-3.25(6H, m), 3.5-3.6(2H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.71(3H, s), 3.8-3.9(2H, m), 4.74(1H, brs), 4.97(1H, t, J=8.5Hz), 5.22(1H, t, J=9.6Hz), 5.5-5.6(1H, m), 5.66(1H, d, J=6.1Hz), 6.56(1H, dd, J=3.0, 8.2Hz), 6.67(1H, dd, J=1.8, 8.3Hz), 6.83(2H, d, J=8.7Hz), 7.14(1H, d, J=7.7Hz), 7.16(1H, d, J=8.5Hz), 7.20(1H, t, J=8.3Hz), 10.31(1H, s)
22	CH ₃ OC(CH ₃) ₂ CO-	FABMS(m/z): 657[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.21(3H, s), 1.22(3H, s), 1.29(3H, s), 1.31(3H, s), 2.79(2H, t, J=7.2Hz), 2.96(2H, t, J=7.2Hz), 3.04(3H, s), 3.15(3H, s), 3.5-3.6(2H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.72(3H, s), 4.72(1H, t, J=5.5Hz), 4.95(1H, dd, J=7.8, 9.6Hz), 5.22(1H, t, J=9.3Hz), 5.58(1H, d, J=6.7Hz), 5.61(1H, d, J=7.8Hz), 6.55(1H, d, J=8.3Hz), 6.67(1H, d, J=8.6Hz), 6.83(2H, d, J=8.6Hz), 7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, t, J=8.4Hz), 10.30(1H, s)

【0144】

【表9】


第4表(その5)

製造例	R ²	物性値
23	CH ₂ CH ₂ OCO-	m.p. : 117-119°C FABMS(m/z): 601[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 2.76(2H, m), 2.91(2H, m), 3.4-3.8(4H, m), 3.71(3H, s), 3.99-4.20(4H, m), 4.68(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 4.74(1H, t, J=4.9Hz), 4.94(1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 5.43(1H, d, J=7.8Hz), 5.72(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.65(1H, d, J=8.3Hz), 6.83(2H, ddd, J=2.0, 3.2, 8.3Hz), 7.13(2H, d, J=8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.23(1H, s)
24	(CH ₂) ₂ CHCH ₂ OCO-	FABMS(m/z): 657[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 0.80(6H, dd, J=2.0, 6.8Hz), 0.87(6H, d, J=6.8Hz), 1.84(2H, m), 2.79(2H, m), 2.88(2H, m), 3.4-3.75(4H, m), 3.70(3H, s), 3.75-3.95(4H, m), 4.70(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 4.74(1H, t, J=5.6Hz), 4.96(1H, dd, J=8.8, 9.3Hz), 5.46(1H, d, J=7.8Hz), 5.72(1H, d, J=5.9Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.66(1H, d, J=8.3Hz), 6.82(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.3Hz), 7.13(2H, d, J=8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.25(1H, s)
25	 OCO-	FABMS(m/z): 697[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.74(2H, t, J=7.3Hz), 2.99(2H, t, J=7.3Hz), 3.6-3.8(4H, m), 3.68(3H, s), 4.82(1H, t, J=5.9Hz), 4.86(1H, dd, J=7.8, 9.3Hz), 5.15(1H, dd, J=8.8, 9.3Hz), 5.60(1H, d, J=7.8Hz), 5.97(1H, d, J=4.9Hz), 6.61(1H, d, J=8.3Hz), 6.71(1H, d, J=8.3Hz), 6.77(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.8Hz), 7.05(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.3Hz), 7.1-7.5(11H, m), 10.25(1H, s)

【0145】

【表10】



第4表 (その6)

製 造 例	物性値
2 6 $R^2 : CH_3OCH_2CH_2OCO-$	FABMS(m/z):661[(M+Na) ⁺] NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.21(3H, s), 3.26(3H, s), 3.4-3.5(6H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.71(3H, s), 4.1-4.3(4H, m), 4.70(1H, dd, J=8.0, 9.8Hz), 4.74(1H, t, J=5.5Hz), 4.96(1H, t, J=9.6Hz), 5.44(1H, d, J=8.0Hz), 5.74(1H, d, J=6.0Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.65(1H, d, J=8.5Hz), 6.83(2H, dd, J=2.0, 6.5Hz), 7.14(2H, d, J=8.7Hz), 7.19(1H, t, J=8.4Hz), 10.28(1H, s)
2 7 $R^2 :$  -CH ₂ CONHCH ₂ CO-	FABMS(m/z):839[(M+Na) ⁺] NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.78(2H, t, J=6.8Hz), 2.98(2H, t, J=6.8Hz), 3.4-4.0(8H, m), 3.69(3H, s), 4.73(1H, t, J=4.9Hz), 4.92(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 4.98(2H, s), 5.05(2H, s), 5.18(1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 5.44(1H, d, J=7.8Hz), 5.59(1H, d, J=4.9Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.69(1H, d, J=8.3Hz), 6.80(2H, ddd, J=2.2, 2.9, 8.8Hz), 7.14(2H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, t, J=8.3Hz), 7.30(10H, s), 7.50(2H, m), 10.57(1H, broad)
2 8 $R^2 :$ CH ₃ SO ₃ H · NH ₂ CH ₂ CO-	FABMS(m/z):571[(M+Na) ⁺] NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.40(6H, s), 2.81(2H, t, J=7.1Hz), 3.02(2H, t, J=7.1Hz), 3.4-3.8(4H, m), 3.72(3H, s), 3.83(4H, m), 4.30(2H, broad), 4.96(1H, dd, J=8.3, 9.8Hz), 5.28(1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 5.45(1H, d, J=7.8Hz), 6.61(1H, d, J=8.3Hz), 6.70(1H, d, J=8.3Hz), 6.83(2H, d, J=8.8Hz), 7.16(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(1H, t, J=8.3Hz), 8.30(6H, broad), 10.46(1H, broad)

[0146]

* * [表11]

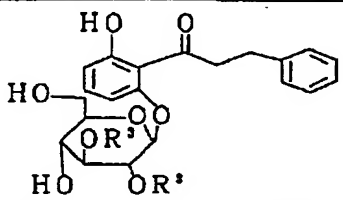
第4表 (その7)

製 造 例	物性値
2 9 $R^2 : -COCH_2CH_2COOH$	FABMS(m/z):657[(M+Na) ⁺] IR(Nujol) cm^{-1} : 3400, (broad), 3280, 1730, 1700, 1630
3 0 $R^2 : -COCH_2NHCOCH_3$	FABMS(m/z):633[(M+H) ⁺] IR(Nujol) cm^{-1} : 3300, (broad), 1760, 1660, 1630
3 1 $R^2 :$  -OCH ₂ CO-	FABMS(m/z):725[(M+Na) ⁺] IR(Nujol) cm^{-1} : 3400, (broad), 1770, 1630
3 2 $R^2 :$  -CH ₂ CO-	FABMS(m/z):693[(M+Na) ⁺] IR(Nujol) cm^{-1} : 3460, 3180(broad), 1750, 1720, 1630

[0147]

[表12]

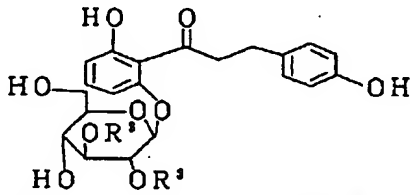
第5表

		
製造例	R ³	物性値
3 3	CH ₃ CO-	FABMS(m/z): 511[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1. 91(3H, s), 1. 99(3H, s), 2. 8-3. 0(4H, m), 3. 4-3. 8(4H, m), 4. 73(1H, t, J=5. 9Hz), 4. 86(1H, dd, J=8. 3, 9. 8Hz), 5. 09(1H, t, J=9. 8Hz), 5. 36(1H, d, J=7. 8Hz), 5. 56(1H, t, J=5. 4Hz), 6. 57(1H, d, J=8. 3Hz), 6. 67(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 1-7. 3(6H, m), 10. 26(1H, s)
3 4	CH ₃ OCH ₂ CO-	m. p. : 100-102°C FABMS(m/z): 571[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2. 8-3. 0(4H, m), 3. 26(3H, s), 3. 29(3H, s), 3. 5-3. 7(4H, m), 3. 92(2H, dd, J=9. 3, 16. 6Hz), 4. 08(2H, dd, J=9. 3, 16. 6Hz), 4. 75(1H, t, J=5. 8Hz), 4. 93(1H, dd, J=8. 3, 9. 8Hz), 5. 19(1H, t, J=9. 8Hz), 5. 43(1H, d, J=7. 8Hz), 5. 64(1H, t, J=4. 9Hz), 6. 57(1H, d, J=7. 8Hz), 6. 68(1H, t, J=8. 3Hz), 7. 1-7. 3(6H, m), 10. 27(1H, s)

【0148】

【表13】

第6表 (その1)

		
製造例	R ²	物性値
3 5	CH ₃ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z): 587[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.70(2H, m), 2.89(2H, m), 3.26(3H, s), 3.29(3H, s), 3.4-3.8(4H, m), 3.92(2H, dd, J=9.8, 16.6Hz), 4.07(2H, dd, J=9.0, 16.8Hz), 4.75(1H, t, J=5.4Hz), 4.93(1H, dd, J=8.1, 9.5Hz), 5.19(1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 5.43(1H, d, J=7.8Hz), 5.64(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=7.8Hz), 6.65(2H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.00(2H, d, J=8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 9.11(1H, s), 10.26(1H, s)
3 6	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CO-	m. p. : 111-114.5°C FABMS(m/z): 615[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.07(3H, t, J=6.8Hz), 1.12(3H, t, J=6.8Hz), 2.70(2H, m), 2.90(2H, m), 3.3-3.8(8H, m), 3.95(2H, dd, J=10.0, 16.8Hz), 4.10(2H, dd, J=8.8, 16.6Hz), 4.75(1H, t, J=5.6Hz), 4.91(1H, dd, J=8.1, 9.5Hz), 5.18(1H, dd, J=8.8, 9.3Hz), 5.42(1H, d, J=7.8Hz), 5.63(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=7.8Hz), 6.65(2H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.00(2H, d, J=8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 9.11(1H, s), 10.27(1H, s)
3 7	CH ₃ CO-	m. p. : 141.5-143°C FABMS(m/z): 527[(M + Na) ⁺] IR(Nujol) cm ⁻¹ : 3440(broad), 3240(broad), 1750, 1630

【0149】

* * 【表14】

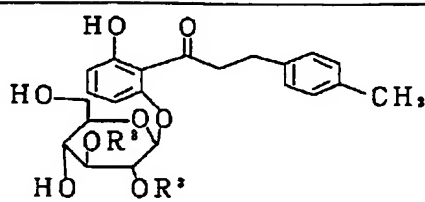
第6表 (その2)

製造例	R ²	物性値
3 8	C ₂ H ₅ OCO-	m. p. : 145-147.5°C FABMS(m/z): 587[(M + Na) ⁺] IR(Nujol) cm ⁻¹ : 3400, 3280, 1770, 1750, 1630

【0150】

40 【表15】

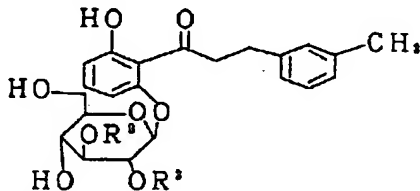
第7表

		
製造例	R [*]	物性値
39	CH ₃ CO-	m. p. : 84-87°C FABMS(m/z): 525[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1. 91(3H, s), 2. 00(3H, s), 2. 25(3H, s), 2. 78(2H, m), 2. 89(2H, m), 3. 4-3. 75(4H, m), 4. 73(1H, t, J=5. 6Hz), 4. 85(1H, dd, J=7. 8, 9. 8Hz), 5. 09(1H, dd, J=8. 8, 9. 8Hz), 5. 35(1H, d, J=7. 8Hz), 5. 56(1H, d, J=5. 4Hz), 6. 57(1H, d, J=8. 3Hz), 6. 67(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 06(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 11(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 18(1H, t, J=8. 3Hz), 10. 26(1H, s)
40	CH ₃ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z): 585[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2. 25(3H, s), 2. 77(2H, m), 2. 93(2H, m), 3. 26(3H, s), 3. 29(3H, s), 3. 4-3. 8(4H, m), 3. 92(2H, dd, J=9. 5, 16. 9Hz), 4. 07(2H, dd, J=8. 0, 16. 9Hz), 4. 75(1H, t, J=5. 4Hz), 4. 92(1H, dd, J=7. 8, 9. 8Hz), 5. 19(1H, dd, J=8. 8, 9. 8Hz), 5. 43(1H, d, J=8. 3Hz), 5. 64(1H, d, J=4. 9Hz), 6. 57(1H, d, J=8. 3Hz), 6. 68(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 06(2H, dd, J=2. 4, 8. 8Hz), 7. 11(2H, dd, J=2. 9, 8. 8Hz), 7. 19(1H, t, J=8. 3Hz), 10. 27(1H, s)

【0151】

【表16】

第8表

		
製造例	R ²	物性値
4 1	CH ₃ CO-	m. p. : 106-107°C FABMS(m/z): 525[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.91(3H, s), 1.99(3H, s), 2.27(3H, s), 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.4-3.5(2H, m), 3.6-3.8(2H, m), 4.72(1H, t, J=5.8Hz), 4.86(1H, dd, J=8.0, 10.0Hz), 5.09(1H, t, J=9.4Hz), 5.34(1H, d, J=8.0Hz), 5.56(1H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, d, J=8.1Hz), 6.68(1H, d, J=8.2Hz), 6.9-7.0(3H, m), 7.15(1H, t, J=7.5Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.30(1H, s)
4 2	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z): 613[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.07(3H, t, J=7.0Hz), 1.12(3H, t, J=7.0Hz), 2.27(3H, s), 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.4-3.6(6H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.95(2H, dd, J=15.0, 16.8Hz), 4.09(2H, dd, J=11.5, 16.8Hz), 4.75(1H, t, J=5.5Hz), 4.92(1H, dd, J=8.0, 9.7Hz), 5.18(1H, t, J=9.3Hz), 5.42(1H, d, J=7.9Hz), 5.63(1H, d, J=5.5Hz), 6.58(1H, d, J=8.2Hz), 6.69(1H, d, J=8.4Hz), 6.98(1H, d, J=7.8Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.15(1H, t, J=7.4Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 10.30(1H, s)

【0152】

【表17】

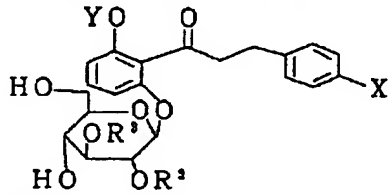
第9表

	
製造例	物性値
4 3 Y : CH ₃ CO- R ¹ : CH ₃ CO-	FABMS(m/z):587/589[(M +Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.90(3H, s), 2.00(3H, s), 2.05(3H, s), 2.82(2H, m), 2.98(2H, m), 3.47-3.77(4H, m), 4.75(1H, t, J=5.7Hz), 4.88(1H, dd, J=7.9, 9.9Hz), 5.12(1H, dd, J=9.3, 9.6Hz), 5.51(1H, d, J=8.0Hz), 5.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.88(1H, d, J=8.1Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.26(2H, ddd, J=2.1, 2.2, 8.7Hz), 7.34(2H, ddd, J=2.1, 2.3, 8.6Hz), 7.45(1H, t, J=8.3Hz)
4 4 Y : H- R ¹ : CH ₃ CO-	m. p. : 119-120.5°C FABMS(m/z):545/547[(M +Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.92(3H, s), 2.00(3H, s), 2.83(2H, m), 2.95(2H, m), 3.45-3.76(4H, m), 4.73(1H, t, J=5.6Hz), 4.85(1H, dd, J=8.0, 9.8Hz), 5.09(1H, t, J=9.4Hz), 5.36(1H, d, J=8.0Hz), 5.55(1H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, d, J=8.2Hz), 6.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 7.26(2H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.32(2H, ddd, J=2.1, 2.2, 8.6Hz), 10.28(1H, s)
4 5 Y : H- R ¹ : CH ₃ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z):605/607[(M +Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.82(2H, m), 2.97(2H, m), 3.26(3H, s), 3.29(3H, s), 3.47-3.77(4H, m), 3.93(2H, dd, J=14.1, 16.9Hz), 4.07(2H, dd, J=8.7, 16.9Hz), 4.75(1H, t, J=5.6Hz), 4.92(1H, dd, J=8.0, 9.8Hz), 5.19(1H, t, J=9.3Hz), 5.43(1H, d, J=8.0Hz), 5.64(1H, d, J=5.5Hz), 6.57(1H, d, J=8.2Hz), 6.68(1H, d, J=8.2Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 7.26(2H, ddd, J=2.1, 2.4, 8.7Hz), 7.31(2H, ddd, J=2.0, 2.2, 8.7Hz), 10.29(1H, s)

【0153】

【表18】



第10表(その1)

	
製 造 例	物 性 値
46 X : CH ₂ COO- Y : H- R ² : CH ₂ CO-	m. p. : 127-129°C FABMS(m/z):569[(M +Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.91(3H, s), 1.99(3H, s), 2.24(3H, s), 2.85(2H, m), 2.95(2H, m), 3.4-3.8(4H, m), 4.73(1H, t, J=5.4Hz), 4.86(1H, dd, J=8.3, 9.8Hz), 5.09(1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 5.36(1H, d, J=7.8Hz), 5.56(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=7.8Hz), 6.67(1H, d, J=8.3Hz), 7.01(2H, ddd, J=1.7, 2.7, 8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 7.26(2H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 10.27(1H, s)
47 X : CH ₂ CH ₂ OCO- Y : H- R ² : CH ₂ CO-	FABMS(m/z):599[(M +Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.91(3H, s), 1.99(3H, s), 2.85(2H, m), 2.96(2H, m), 3.4-3.8(4H, m), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 4.73(1H, t, J=5.4Hz), 4.86(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 5.09(1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 5.36(1H, d, J=7.8Hz), 5.56(1H, d, J=5.4Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.67(1H, d, J=8.3Hz), 7.11(2H, d, J=8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 7.28(2H, d, J=8.3Hz), 10.27(1H, s)
48 X : CH ₂ CH ₂ OCO- Y : H- R ² : CH ₂ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z):659[(M +Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 2.84(2H, m), 2.98(2H, m), 3.26(3H, s), 3.29(3H, s), 3.4-3.8(4H, m), 3.92(2H, dd, J=9.5, 16.8Hz), 4.08(2H, dd, J=5.9, 16.6Hz), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 4.75(1H, t, J=5.6Hz), 4.93(1H, dd, J=7.8, 9.8Hz), 5.19(1H, dd, J=8.8, 9.8Hz), 5.43(1H, d, J=7.8Hz), 5.64(1H, d, J=4.9Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.11(2H, ddd, J=2.0, 2.7, 8.3Hz), 7.19(1H, t, J=8.3Hz), 7.27(2H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 10.28(1H, s)

【0154】

【表19】

第10表(その2)

製 造 例	物 性 値
49 X: CH ₃ O- Y:  CH ₂ OCO- R ² :  CH ₂ OCO-	FABMS(m/z): 859[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ: 2.7-3.1(4H, m), 3.5-3.8(4H, m), 3.65(3H, s), 4.77(1H, t, J=5.2Hz), 4.78(1H, dd, J=7.9, 9.8Hz), 5.0-5.2(5H, m) 5.23(2H, s), 5.64(1H, d, J=7.8Hz), 5.80(1H, d, J=6.0Hz), 6.78(2H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.06(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.18(1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.43(15H, m), 7.49(1H, t, J=8.3Hz).
50 X: CH ₃ O- Y: CH ₂ - R ¹ : CH ₂ CO-	FABMS(m/z): 555[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ: 1.91(3H, s), 2.00(3H, s), 2.7-3.0(4H, m), 3.5-3.7(4H, m), 3.71(3H, s), 3.72(3H, s), 4.74(1H, t, J=5.8Hz), 4.84(1H, dd, J=8.0, 9.9Hz), 5.08(1H, dd, J=9.3, 9.6Hz), 5.34(1H, d, J=8.0Hz), 5.56(1H, d, J=5.6Hz), 6.77(1H, d, J=8.3Hz), 6.83(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 6.84(1H, d, J=8.5Hz), 7.13(2H, ddd, J=2.1, 2.9, 8.7Hz), 7.32(1H, t, J=8.4Hz)
51 X: CH ₃ O- Y: CH ₂ - R ¹ : CH ₂ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z): 615[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ: 2.75(2H, m), 2.84(2H, m), 3.27(3H, s), 3.29(3H, s), 3.4-3.8(4H, m), 3.71(6H, s), 3.93(2H, dd, J=14.2, 16.9Hz), 4.06(2H, dd, J=14.8, 16.8Hz), 4.76(1H, t, J=5.7Hz) 4.91(1H, dd, J=8.0, 9.9Hz), 5.19(1H, dd, J=9.2, 9.6Hz), 5.42(1H, d, J=8.0Hz), 5.64(1H, d, J=5.5Hz), 6.78(1H, d, J=8.3Hz), 6.83(2H, ddd, J=2.2, 3.0, 8.8Hz), 6.85(1H, d, J=8.2Hz), 7.12(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.7Hz), 7.33(1H, t, J=8.4Hz)

【0155】製造例52

(1) 4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン1.5g, ベンジルオキシ酢酸クロリド2.0gより製造例11-(1)と同様にして4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2, 3-ジ-6-O-ベンジルオキシアセチル-4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン0.90gを白色粉末として得る。

【0156】(2) 上記の4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2, 3-ジ-6-O-ベンジルオキシアセチル-4, 6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン0.90gをエタノール20ml, 酢酸20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.4gを加え、常圧攪拌下、一夜水素還元を行う。ろ過し、ろ液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム/メタノール)で精製することにより4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2, 3-ジ-6-O-ヒドロキシアセチル-β-

D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン460mgを白色粉末として得る。物理的データは第11表記載の通りである。

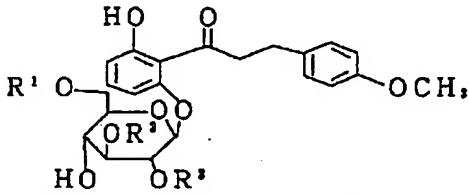
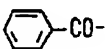
【0157】製造例53

4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-β-D-グルコピラノシルオキシジヒドロカルコン1.30gをピリジン13mlに溶解し、氷冷攪拌下、ベンゾイルクロリド0.90gを30分間かけて滴下する。氷冷2時間攪拌後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、ろ過、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム/メタノール)で精製することにより4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(6-O-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン0.80gを無色無定形粉末として得る。物理的データは第11表記載の通りである。

【0158】

【表20】

第11表

	
製 造 例	物 性 値
5 2 R ¹ : H- R ² : HOCH ₂ CO-	m. p. : 132-134°C FABMS(m/z): 573 [(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.4-3.5(2H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.71(3H, s), 3.90(2H, ddd, J=5.7, 10.5, 16.9Hz), 4.04(2H, ddd, J=6.7, 11.1, 17.5Hz), 4.73(1H, t, J=5.7Hz), 4.89(1H, dd, J=8.0, 9.0Hz), 5.15(1H, t, J=8.5Hz), 5.4-5.5(3H, m), 5.60(1H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, d, J=8.2Hz), 6.69(1H, d, J=8.3Hz), 6.82(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.15(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.20(1H, t, J=8.3Hz), 10.38(1H, s)
5 3 R ¹ :  -CO- R ² : H-	FABMS(m/z): 561 [(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.7-2.8(2H, m), 3.1-3.4(5H, m), 3.70(3H, s), 3.6-3.8(1H, m), 4.27(1H, dd, J=7.3, 11.7Hz), 4.60(1H, d, J=10.3Hz), 5.01(1H, d, J=6.8Hz), 5.26(1H, d, J=4.4Hz), 5.36(1H, d, J=4.9Hz), 5.40(1H, d, J=4.9Hz), 6.52(1H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 6.79(2H, d, J=8.8Hz), 7.0-7.1(1H, m), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.5-7.7(3H, m), 7.95(2H, dd, J=1.5, 6.8Hz), 10.86(1H, s)

【0159】製造例54

4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-β-D-グルコピラノシルオキシジヒドロカルコン1.0gをピリジン20mlに溶解し、無水酢酸5mlを加える。室温で2日間攪拌後、濃縮し、残渣に酢酸エチル、希塩酸を加え、攪拌後有機層を分取する。水洗、乾燥後、ろ過、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/酢酸エチル)で精製することにより4-メトキシ-6'-アセトキシ-2'-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン1.21gを白色粉末として得る。物理的データは第12表記載の通りである。

【0160】製造例55

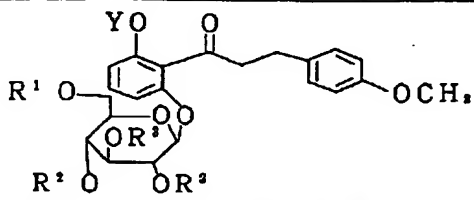
4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-β-D-グルコピラノシルオキシジヒドロカルコン869mgをピリジン10mlに溶解し、氷冷攪拌下、メトキシ酢酸クロ

リド1.30gを滴下する。室温で2時間反応後、減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチル、氷冷希塩酸を加え、攪拌後、有機層を分取する。水洗、乾燥後、ろ過、濃縮し、残渣をメタノール20mlに溶解する。炭酸水素ナトリウム840mgを加え、室温で30分間攪拌後、酢酸エチル100mlを加え、不溶物をろ別する。ろ液を水洗、乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製することにより4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-メトキシアセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン882mgを淡黄色油状物として得る。物理的データは第12表記載の通りである。

【0161】

【表21】

第12表

	
製 造 例	物 性 値
54 Y : CH ₂ CO- R ¹ ~ R ² : CH ₂ CO-	m. p. : 60-63°C FABMS(m/z): 667[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.94(3H, s), 1.97(3H, s), 2.01(6H, s), 2.06(3H, s), 2.75(2H, m), 2.89(2H, m), 3.71(3H, s), 4.06-4.31(3H, m), 5.01(1H, dd, J=9.3, 9.8Hz), 5.06(1H, dd, J=8.2, 9.8Hz), 5.41(1H, dd, J=9.3, 9.8Hz), 5.63(1H, d, J=7.8Hz), 6.84(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.8Hz), 6.93(1H, d, J=8.3Hz), 7.10(1H, d, J=7.8Hz), 7.14(2H, d, J=8.7Hz), 7.48(1H, t, J=8.3Hz)
55 Y : H- R ¹ ~ R ² : CH ₂ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z): 745[(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.6-3.1(4H, m), 3.25(3H, s), 3.27(3H, s), 3.28(6H, s), 3.32(3H, s), 3.25-3.9(9H, m), 4.33(2H, m), 5.11(2H, m), 5.53(1H, dd, J=9.3, 9.8Hz), 5.58(1H, d, J=7.8Hz), 6.60(1H, d, J=7.8Hz), 6.62(1H, d, J=8.3Hz), 6.83(2H, d, J=8.8Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.21(1H, t, J=8.3Hz), 10.25(1H, s)

【0162】製造例56

4-メトキシ-6'-ベンジロキシカルボキシ-2'-(2,3-ジ-*O*-ベンジロキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン569mgをピリジン5mlに溶解し室温下、無水酢酸278mgを滴下する。室温で2時間反応後、減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え攪拌後有機層を分取する。水洗、乾燥後、ろ過、濃縮し残渣をエタノール-酢酸エチル混液(5ml-5ml)に溶解する。10%パラジウム-炭素を触媒に用いて常圧下水素還元を行う。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製することにより、4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(4,6-ジ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコン251mgを白色無定形粉末として得る。

【0163】m. p. : 108~112°C

FABMS (m/z) : 519 [(M+H)⁺]NMR (d₆-DMSO) δ : 1.94 (3H, s),

2.05 (3H, s), 2.83 (2H, t, J=7.1Hz), 3.18 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.90 (1H, m), 3.96 (1H, dd, J=2.2, 12.4Hz), 4.09 (1H, dd, J=5.7, 12.0Hz), 4.69 (1H, dd, J=9.5, 9.8Hz), 5.08 (1H, d, J=7.8Hz), 5.47 (1H, d, J=5.7Hz), 5.58 (1H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=8.1Hz), 6.66 (1H, d, J=8.1Hz), 6.82 (2H, ddd, J=2.1, 3.0, 8.7Hz), 7.16 (2H, ddd, J=2.0, 3.0, 8.6Hz), 7.24 (1H, t, J=8.3Hz), 10.82 (1H, s)。

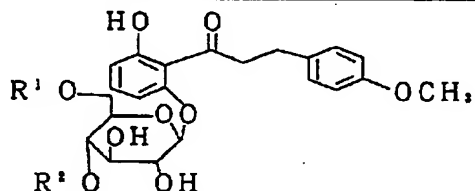
【0164】製造例57~59

40 製造例56と同様にして対応する原料化合物から第13表記載の化合物を得る。

【0165】

【表22】

第13表(その1)

		
製造例	R ¹ ~ R ²	物 性 値
5 7	CH ₃ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z): 579[(M+H) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.83(2H, t, J=7.0Hz), 3.18(2H, t, J=7.0Hz), 3.25(3H, s), 3.32(3H, s), 3.33(1H, m), 3.55(1H, m), 3.71(3H, s), 3.93(2H, d, J=16.7Hz) 4.01(2H, d, J=16.7Hz), 4.0-4.1(2H, m), 4.22(1H, m), 4.75(1H, dd, J=9.5, 9.9Hz), 5.11(1H, d, J=7.9Hz), 5.53(1H, d, J=5.7Hz) 5.61(1H, d, J=5.7Hz), 6.57(1H, d, J=8.1Hz), 6.66(1H, d, J=8.1Hz), 6.82(2H, ddd, J=2.1, 3.0, 8.7Hz) 7.16(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.7Hz), 7.24(1H, t, J=8.3Hz), 10.80(1H, s)
5 8	C ₂ H ₅ OCH ₂ CO-	FABMS(m/z): 629[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.08(3H, t, J=7.0Hz), 1.13(3H, t, J=7.0Hz), 2.83(2H, t, J=7.5Hz), 3.18(2H, t, J=7.8Hz) 3.3-3.6(6H, m), 3.71(3H, s), 3.9-4.1(2H, m), 3.96(1H, d, J=16.7Hz), 4.03(1H, d, J=16.7Hz), 4.12(2H, s), 4.20(1H, dd, J=5.4, 12.2Hz), 4.75(1H, dd, J=9.6, 9.7Hz), 5.11(1H, d, J=7.8Hz) 5.52(1H, d, J=5.6Hz), 5.60(1H, d, J=5.7Hz), 6.57(1H, d, J=7.7Hz), 6.66(1H, d, J=8.1Hz) 6.82(2H, ddd, J=2.1, 3.0, 8.7Hz), 7.16(2H, ddd, J=2.1, 2.9, 8.7Hz), 7.23(1H, t, J=8.3Hz), 10.80(1H, s)

【0166】

* * 【表23】

第13表(その2)

製造例	R ¹ ~ R ²	物 性 値
5 9	C ₂ H ₅ OCO-	m. p. : 89.5-92 °C FABMS(m/z): 601[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.17(3H, t, J=7.1Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 2.83(2H, t, J=7.0Hz), 3.17(2H, m), 3.31(1H, m) 3.54(1H, m), 3.71(3H, s), 3.97(1H, m), 4.06(2H, q, J=7.1Hz), 4.1-4.2(4H, m), 4.50(1H, dd, J=9.6, 9.8Hz), 5.10(1H, d, J=7.9Hz), 5.57(1H, d, J=6.0Hz) 5.62(1H, d, J=5.7Hz), 6.57(1H, d, J=8.1Hz), 6.65(1H, d, J=8.1Hz), 6.82(2H, ddd, J=2.1, 3.0, 8.8Hz), 7.16(2H, ddd, J=2.0, 3.0, 8.7Hz), 7.22(1H, t, J=8.3Hz), 10.83(1H, s)

【0167】製造例60

4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-β-D-グルコピラノシルオキシジヒドロカルコン9.22gをアセトン50mlに溶解し、炭酸カリウム14.64gを加え攪拌下、ベンジルプロミド4.36gを滴下する。室温で1時間攪拌後、2.5時間加熱還流する。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し炭酸カリウムをろ去後、水洗、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製後、酢酸エチル-イソプロピルエーテルより結晶化し白色粉末状物質8.62gを得る。

40

【0168】本生成物525mgとカルボベンジロキシフェニルアラニン359mgをピリジン30mlに溶解し減圧下15ml迄濃縮後、N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド636mgを加える。一昼夜室温にて攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。有機層を水洗、乾燥後、ろ過、減圧下濃縮することにより4-メトキシ-6'-ベンジロキシ-2'-{6-O-(N-カルボベンジロキシ)-L-フェニルアラニル}-β-D-グルコピラノシルオキシジヒドロカルコン456mgを無色泡状物として得る。

50

61

【0169】

FABMS (m/z) : 828 [(M+Na)⁺]
 NMR (d₆-DMSO) δ : 2.78 (3H, m),
 2.9-3.4 (6H, m), 3.65 (1H, m),
 3.68 (3H, s), 4.11 (1H, dd, J=
 7.5, 11.8 Hz), 4.29 (1H, m), 4.
 38 (1H, d, J=10.6 Hz), 4.93 (1
 H, d, J=7.7 Hz), 4.96 (2H, s),
 5.04 (2H, s), 5.22 (1H, d, J=5.
 0 Hz), 5.31 (1H, d, J=3.8 Hz),
 5.33 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.74 (2
 H, d, J=8.7 Hz), 6.75 (1H, d, J=
 8.5 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.5 H
 z), 7.07 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.2
 -7.4 (16H, m), 7.76 (1H, d, J=
 8.4 Hz)。

【0170】製造例61

4-メトキシ-6'-ベンジロキシ-2'-[6-O-
 {N-(カルボベンジロキシ)-L-フェニルアラニ
 ル}-β-D-グルコピラノシルオキシ}ジヒドロカル
 コン877mgを、エタノール-テトラヒドロフラン混
 液(14ml-6ml)に溶解し10%パラジウム-炭
 素を触媒に用い、小過剰量の塩酸存在下、常圧下、接触
 水素還元を行う。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し残
 渣をエーテルにて洗浄することにより、4-メトキシ-

62

6'-ヒドロキシ-2'-[6-O-(L-フェニルア
 ラニル)-β-D-グルコピラノシルオキシ}ジヒドロ
 カルコン・塩酸塩495mgを淡褐色無定形粉末として
 得る。

【0171】

FABMS (m/z) : 604 [(M+Na)⁺]
 NMR (d₆-DMSO) δ : 2.83 (2H, t, J
 =7.2 Hz), 3.0-3.4 (7H, m), 3.7
 0 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.18 (1
 H, dd, J=6.3, 12.3 Hz), 4.30 (1
 H, t, J=6.1 Hz), 4.42 (1H, d, J=
 10.9 Hz), 5.01 (1H, d, J=7.5 H
 z), 5.35 (1H, d, J=4.1 Hz), 5.3
 8 (1H, d, J=5.4 Hz), 5.42 (1H,
 d, J=5.3 Hz), 6.52 (1H, d, J=8.
 1 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.4 Hz),
 6.82 (2H, ddd, J=2.1, 3.2, 8.7
 Hz), 7.1-7.3 (8H, m), 8.58 (3
 H, broad), 10.87 (1H, s)

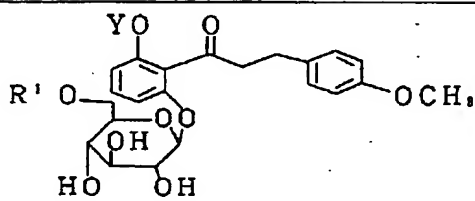
20 製造例62~67

製造例60、61と同様にして対応する原料化合物から
 第14表記載の化合物を得る。

【0172】

【表24】

第14表 (その1)

	
製造例	物性値
62 $R^1 :$ $\begin{array}{c} \text{*} \\ \\ \text{-COCHNH-Cbz} \\ \\ \text{CH(CH}_3\text{)}_2 \end{array}$ (L-体) $Y :$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$	FABMS(m/z):758[(M+H) ⁺] NMR(d_6 -DMSO) δ : 0.78(3H, d, J=6.9Hz), 0.79(3H, d, J=6.9Hz), 1.97(1H, m), 2.78(2H, t, J=7.4Hz), 2.9-3.3(5H, m), 3.62(1H, m), 3.69(3H, s), 3.95(1H, dd, J=6.1, 8.0Hz), 4.05(1H, dd, J=7.5, 11.8Hz), 4.35(1H, d, J=10.7Hz), 4.94(1H, d, J=7.6Hz), 5.02(1H, d, J=12.9Hz), 5.05(1H, d, J=12.6Hz), 5.09(2H, s), 5.21(1H, d, J=5.0Hz), 5.28(1H, d, J=5.3Hz), 5.80(1H, d, J=5.6Hz), 6.75(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 6.82(2H, d, J=8.5Hz), 7.08(2H, dd, J=2.8, 8.6Hz), 7.27(1H, t, J=8.5Hz), 7.3-7.4(10H, m), 7.62(1H, d, J=8.2Hz),
63 $R^1 :$ $\begin{array}{c} \text{*} \\ \\ \text{-COCHNH}_2 \cdot \text{HCl} \\ \\ \text{CH(CH}_3\text{)}_2 \end{array}$ (L-体) $Y : \text{H-}$	FABMS(m/z):556[(M+Na) ⁺], 534[(M+H) ⁺] NMR(d_6 -DMSO) δ : 0.86(6H, d, J=7.0Hz), 2.11(1H, m), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 3.17(2H, t, J=7.5Hz), 3.2-3.4(3H, m), 3.70(1H, m), 3.71(3H, s), 3.85(1H, d, J=4.4Hz), 4.22(1H, dd, J=7.0, 11.7Hz), 4.41(1H, dd, J=1.8, 12.1Hz), 5.03(1H, d, J=7.7Hz), 5.3-5.5(3H, broad), 6.58(1H, d, J=8.4Hz), 6.68(1H, d, J=8.4Hz), 6.82(2H, ddd, J=2.0, 2.9, 8.8Hz), 7.16(2H, d, J=8.4Hz), 7.21(1H, t, J=8.2Hz), 8.50(3H, broad), 10.89(1H, s),


注1 : Cbzはカルボベンジロキシ基を表す。(以下同様)

注2 : *は不斉炭素を表す。(以下同様)

【0173】

【表25】


第14表 (その2)

製造例	物性値
64 $R^1 :$ $\begin{array}{c} \bullet \\ \\ -COCHNH-Cbz \\ \\ CH_2-CH-C_2H_5 \end{array}$ (L-体) $Y :$  -CH ₂ -	FABMS(m/z): 749[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 0.69(3H, t, J=7.4Hz), 0.75(3H, d, J=6.9Hz), 1.13(1H, m), 1.30(1H, m), 1.73(1H, m), 2.78(2H, t, J=7.5Hz), 2.9-3.3(5H, m), 3.62(1H, m), 3.69(3H, s), 4.00(2H, m), 4.38(1H, d, J=10.7Hz), 4.94(1H, d, J=7.7Hz), 5.01(1H, d, J=12.8Hz), 5.05(1H, d, J=12.5Hz), 5.09(2H, s), 5.21(1H, d, J=4.9Hz), 5.28(1H, d, J=6.3Hz), 5.30(1H, d, J=5.8Hz), 6.75(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 6.82(2H, d, J=8.5Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, t, J=8.4Hz), 7.35(10H, m), 7.65(1H, d, J=8.1Hz).
65 $R^1 :$ $\begin{array}{c} \bullet \\ \\ -COCHNH_2 \cdot HCl \\ \\ CH_2-CH-C_2H_5 \end{array}$ (L-体) $Y : H-$	FABMS(m/z): 548[(M+H) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 0.74(3H, t, J=7.4Hz), 0.81(3H, d, J=7.9Hz), 1.18(1H, m), 1.37(1H, m), 1.85(1H, m), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 3.18(2H, t, J=7.5Hz), 3.2-3.4(3H, m), 3.69(1H, m), 3.71(3H, s), 3.90(1H, d, J=4.0Hz), 4.17(1H, dd, J=6.9, 11.9Hz), 4.43(1H, d, J=10.5Hz), 5.03(1H, d, J=7.7Hz), 5.36(2H, broad), 5.42(1H, d, J=5.1Hz), 6.58(1H, d, J=8.1Hz), 6.67(1H, d, J=8.1Hz), 6.82(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.22(1H, t, J=8.3Hz), 8.50(3H, broad), 10.91(1H, s).

【0174】

* * 【表26】

第14表 (その3)

製造例	物性値
66 $R^1 :$ $C_2H_5OCH_2CO-$ $Y :$  -CH ₂ -	FABMS(m/z): 633[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.07(3H, t, J=7.0Hz), 2.78(2H, t, J=7.5Hz), 2.9-3.3(5H, m), 3.42(2H, q, J=7.0Hz), 3.60(1H, m), 3.69(3H, s), 3.97(1H, d, J=16.6Hz), 4.04(1H, d, J=16.6Hz), 4.14(1H, dd, J=6.6, 11.8Hz), 4.35(1H, dd, J=1.8, 11.7Hz), 4.93(1H, d, J=7.7Hz), 5.10(2H, s), 5.19(1H, d, J=5.0Hz), 5.31(1H, d, J=3.7Hz), 5.32(1H, d, J=3.9Hz), 6.75(2H, ddd, J=2.1, 2.9, 8.8Hz), 6.78(1H, d, J=8.3Hz), 6.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(2H, dd, J=2.0, 8.7Hz), 7.23(1H, t, J=8.3Hz), 7.35(5H, m).
67 $R^1 :$ $C_2H_5OCH_2CO-$ $Y : H-$	FABMS(m/z): 543[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.07(3H, t, J=7.0Hz), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 3.19(2H, t, J=7.5Hz), 3.2-3.4(3H, m), 3.43(2H, q, J=7.2Hz), 3.62(1H, m), 3.71(3H, s), 3.98(1H, d, J=16.6Hz), 4.05(1H, d, J=16.6Hz), 4.15(1H, dd, J=6.7, 11.8Hz), 4.35(1H, dd, J=1.9, 11.8Hz), 4.97(1H, d, J=7.4Hz), 5.22(1H, d, J=4.7Hz), 5.32(1H, d, J=5.4Hz), 5.33(1H, d, J=5.3Hz), 6.56(1H, d, J=7.7Hz), 6.64(1H, d, J=8.1Hz), 6.81(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.15(2H, dd, J=2.1, 8.8Hz), 7.23(1H, t, J=8.3Hz), 10.88(1H, s).

【0175】製造例68

(1) 4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-β-D-グルコピラノシルオキシカルコンを製造例54と同様に処理することにより、4-メトキシ-6'-アセトキシ-2'-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-

β-D-グルコピラノシルオキシ) カルコンを得る。

【0176】(2) 該化合物をエタノール溶媒中、10%パラジウム-炭素を溶媒として、常圧水素還元を行う。触媒をろ去し、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-メ

67

トキシ-6'-アセトキシ-2'-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)ジヒドロカルコンを得る。物理的データは製造例54記載の通りである。

【0177】参考例1

6'-ヒドロキシ-2'-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)アセトフェノン2.41g, p-アニスアルデヒド1.36g, エタノール25mlの混合物に攪拌下、50%水酸化カリウム水溶液2.5mlを滴下し、室温で一夜攪拌する。減圧下濃縮し、残渣に水100ml、エーテル50mlを加え、攪拌後、水層を分取する。氷冷下水層を10%塩酸で中和し、酢酸エチル200mlを加え、攪拌後、有機層を分取し、水洗、乾燥後、ろ過する。ろ液を減圧下濃縮し、粗製の4-メトキシ-6'-ヒドロキシ-2'-β-D-グルコピラノシルオキシカルコンを得る。該化合物をエタノール50mlに溶かし、10%パラジウム-炭素を触媒に用いて常圧下水素還元を行う。触媒をろ去しろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製することにより4-メトキシ-6'-

68

ヒドロキシ-2'-β-D-グルコピラノシルオキシジヒドロカルコン1.02gを白色結晶性粉末として得る。

【0178】m. p. : 127~129℃

FABMS (m/z) : 435 (MH⁺)

NMR (d₆-DMSO) δ : 2.84 (2H, t, J=7.3Hz), 3.19~3.49 (7H, m), 3.7 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.56 (1H, t, J=5.4Hz), 4.91 (1H, d, J=7.3Hz), 5.03 (1H, d, J=4.9Hz), 5.10 (1H, d, J=4.4Hz), 5.22 (1H, d, J=4.9Hz), 6.55 (1H, d, J=8.3Hz), 6.67 (1H, d, J=8.3Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 (1H, t, J=8.3Hz), 10.99 (1H, s)。

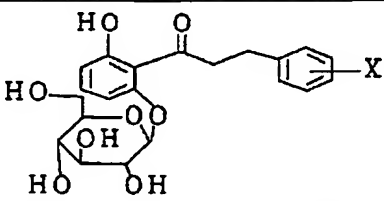
【0179】参考例2~6

参考例1と同様にして、対応する原料化合物から第15表記載の化合物を得る。

【0180】

【表27】

第15表(その1)

		
参考例	X	物性値
2	H-	m. p. : 126-129°C FABMS(m/z): 405(MH ⁺) NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.90(2H, t, J=7.6Hz), 3.23(2H, t, J=7.8Hz), 3.1-3.5(5H, m), 3.70(1H, dd, J=5.1, 10.5Hz), 4.55(1H, t, J=5.6Hz), 4.91(1H, d, J=7.3Hz), 5.02(1H, d, J=4.9Hz), 5.09(1H, d, J=4.4Hz), 5.23(1H, d, J=5.4Hz), 6.55(1H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.11-7.28(6H, m), 10.97(1H, s)
3	4-OH-	m. p. : 171-174°C FABMS(m/z): 421(MH ⁺), 443[(M+Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.78(2H, t, J=7.6Hz), 3.20(2H, t, J=7.6Hz), 3.1-3.5(5H, m), 3.70(1H, dd, J=4.6, 11.0Hz), 4.56(1H, t, J=5.6Hz), 4.91(1H, d, J=6.8Hz), 5.03(1H, d, J=4.9Hz), 5.09(1H, d, J=3.9Hz), 5.22(1H, d, J=4.9Hz), 6.54(1H, d, J=8.3Hz), 6.64(2H, d, J=8.8Hz), 6.67(1H, d, J=8.3Hz), 7.03(2H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, t, J=8.3Hz), 9.09(1H, broad), 11.00(1H, broad),
4	4-CH ₃ -	m. p. : 109-111°C FABMS(m/z): 441[(M +Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.25(3H, s), 2.85(2H, t, J=7.6Hz), 3.0-3.4(6H, m), 3.45(1H, m), 3.70(1H, dd, J=5.4, 10.3Hz), 4.53(1H, t, J=5.6Hz), 4.91(1H, d, J=7.3Hz), 5.01(1H, d, J=4.9Hz), 5.07(1H, d, J=4.4Hz), 5.19(1H, d, J=4.9Hz), 6.55(1H, d, J=7.8Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.05(2H, d, J=7.8Hz), 7.14(2H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, t, J=8.3Hz), 11.01(1H, broad-s)

【0181】

【表28】

第15表(その2)

参考例	X	物 性 値
5	3-CH ₃ -	m. p. : 78-81°C FABMS(m/z): 441 [(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.27(3H, s), 2.86(2H, t, J=7.4Hz), 3.14-3.28(6H, m), 3.45(1H, dd, J=5.9, 11.8Hz), 3.70(1H, dd, J=5.2, 10.3Hz), 4.57(1H, t, J=5.6Hz), 4.91(1H, d, J=7.5Hz), 5.04(1H, d, J=5.2Hz), 5.11(1H, d, J=4.7Hz), 5.23(1H, d, J=5.2Hz), 6.55(1H, d, J=8.1Hz), 6.68(1H, d, J=8.5Hz), 6.97(1H, d, J=7.6Hz), 7.04(1H, d, J=7.9Hz), 7.07(1H, s), 7.14(1H, t, J=7.5Hz), 7.24(1H, t, J=8.3Hz), 10.99(1H, s)
6	4-Cl-	m. p. : 142-144°C FABMS(m/z): 461/463 [(M + Na) ⁺] NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.90(2H, t, J=7.3Hz), 3.1-3.4(6H, m), 3.45(1H, m), 3.70(1H, dd, J=4.9, 11.2), 4.57(1H, t, J=5.4Hz), 4.91(1H, d, J=6.8Hz), 5.04(1H, d, J=3.9Hz), 5.11(1H, broad), 5.26(1H, d, J=4.4Hz), 6.55(1H, d, J=8.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, t, J=8.3Hz), 7.30(4H, s), 10.95(1H, broad)

【0182】参考例7

(1) ジメチルホルムアミド50mlに2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -6'-ヒドロキシアセトフェノン 4.82g、炭酸カリウム4.14gを加え、攪拌下、ベンジルブロミド2.56gを滴下し、室温で2時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加え、攪拌後有機層を分取する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6'-ベンジルオキシ-2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) アセトフェノン 3.2gを得る。

【0183】

FABMS (m/z) : 595 [(M+Na)⁺]

【0184】(2) 6'-ベンジルオキシ-2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) アセトフェノン2.9g及び4-テトラヒドロピラニルオキシベンズアルデヒド1.56gをエタノール30mlに加え、攪拌下50%水酸化カリウム水溶液3mlを滴下し、室温で一晩攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣に水とジエチルエーテルを加え、攪拌し、水層を分取する。氷冷下水層を10%塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、得られた粗製物を酢酸-水-テトラヒドロフラン(2:1:2)溶液50mlに溶解し、50℃で3時間加熱後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6'-ベンジルオキシ-2'- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4-ヒドロキシカルコン1.20gを得

る。

【0185】

FABMS (m/z) : 531 [(M+Na)⁺]

【0186】(3) 6'-ベンジルオキシ-2'- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4-ヒドロキシカルコン0.79g、トリエチルアミン0.19gをジメチルアセトアミド30mlに溶解し、氷冷攪拌下、クロロ炭酸エチル0.20gを滴下する。室温で1時間攪拌後、酢酸エチルと水を加え、攪拌後有機層を分取する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6'-ベンジルオキシ-4-エトキシカルボニルオキシ-2'- (β-D-グルコピラノシルオキシ) カルコン0.73gを得る。

【0187】

FABMS (m/z) : 603 [(M+Na)⁺]

【0188】(4) 6'-ベンジルオキシ-4-エトキシカルボニルオキシ-2'- (β-D-グルコピラノシルオキシ) カルコン0.70gをエタノールに溶かし、10%パラジウム-炭素を触媒に用いて、常圧下、接触水素還元を行う。触媒をろ去後、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-エトキシカルボニルオキシ-2'- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -6'-ヒドロキシジヒドロカルコン0.48gを得る。

【0189】m. p. : 65℃~ (徐々に融解)

FABMS (m/z) : 515 [(M+Na)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 2.92 (2H, t, J=7.1Hz), 3.1-3.3 (6H, m), 3.4-3.5

73

(1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 4.23 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.91 (1H, d, J=7.3 Hz), 5.03 (1H, d, J=5.3 Hz), 5.10 (1H, d, J=4.7 Hz), 5.27 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.55 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.68 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 10.94 (1H, s).

【0190】

【発明の効果】本発明の有効成分であるジヒドロカルコ

74

ン誘導体〔I〕及びその薬理的に許容し得る塩は、腎臓でのグルコース再吸収阻害に基づくと思われる尿糖増加作用を有し、それによって優れた血糖降下作用を示す。更に、本発明の有効成分〔I〕は、前記フロリジンと異なり、腸管での加水分解を受けにくい、経口及び非経口投与のいずれでも糖尿病〔例えばインスリン依存性糖尿病（I型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（II型糖尿病）等の真性糖尿病等〕の予防・治療に効果的に使用することができる。また、本発明の有効成分〔I〕は毒性が低いとともに、その加水分解物であるアグリコンは、促進拡散型の糖輸送担体の阻害作用が著しく弱いという特徴も有し、医薬として安全性が高い。

10

フロントページの続き

(72)発明者 稲益 正徳

埼玉県三郷市早稲田3丁目4番地3号棟
407号

(72)発明者 荒川 健司

埼玉県浦和市別所2丁目38番2号508

POWERED BY **Dialog**

Agents for lowering blood sugar levels - useful in pharmaceuticals for treatment of diabetics
Patent Assignee: TANABE SEIYAKU CO

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 8027006	A	19960130	JP 95109858	A	19950509	199615	B
JP 2814950	B2	19981027	JP 95109858	A	19950509	199848	

Priority Applications (Number Kind Date): JP 9496804 A (19940511)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 8027006	A		38	A61K-031/70	
JP 2814950	B2		38	A61K-031/70	Previous Publ. patent JP 8027006

Abstract:

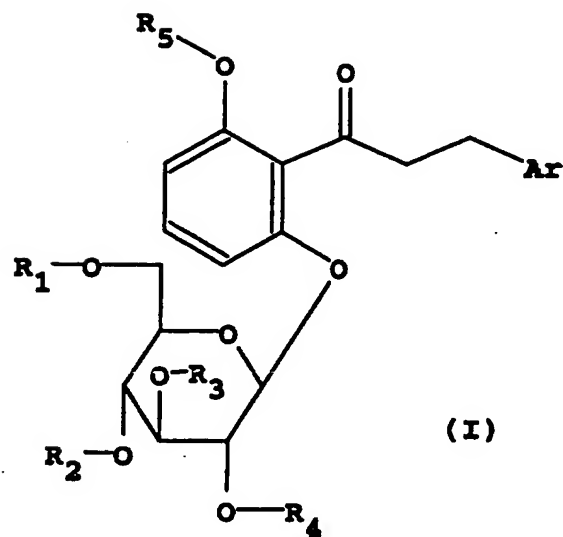
JP 8027006 A

Agents for lowering blood sugar levels comprise dihydrochalcone derivs. of formula (I) or their salts. Ar = aryl; R1 = H or acyl; R2 = H or acyl; or R1+R2 = opt. substd. methylene; R3, R4 = H or acyl; OR5 = opt. protected hydroxyl or lower alkoxy, provided that R1-R4 are not all H.

Pref. Ar = hydrocarbon-contg. aryl (e.g. opt. substd. phenyl) and acyl = aliphatic acyl (e.g. lower alkanoyl or lower alkoxy carbonyl) or aromatic acyl (e.g. arylcarbonyl or aryloxycarbonyl).

USE - The blood sugar lowering agents are used as pharmaceuticals in the treatment of diabetes.

Dwg.0/0



Derwent World Patents Index
© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.
Dialog® File Number 351 Accession Number 10644966